D5

REINHEITSBESTIMMUNGEN OPTISCH AKTIVER SUBSTANZEN MIT HILFE DER DTA UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON BETAREZEPTORENBLOCKERN

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

WILFRIED WÄCHTER
aus Komotau

BONN 1984

REINHEITSBESTIMMUNGEN OPTISCH AKTIVER SUBSTANZEN MIT HILFE DER DTA UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON BETAREZEPTORENBLOCKERN

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

WILFRIED WÄCHTER
aus Komotau

BONN 1984

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch- Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bonn

1. Referent: Prof. Dr. E. Röder

2. Referent: Priv. Doz. Dr. Meise

Tag der mündlichen Prüfung: 31.Oktober 1984

Druck: M.Wehle 5305: Witterschlick

Für meine Frau Brigitta

und meine Tochter Michaela

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	9
2.	REINHEITSBESTIMMUNG VON ENANTIOMEREN MIT HILFE DER DIFFERENTIAL-THERMO-ANALYSE	13
2.1.	Einfluß des Phasendiagrammes auf die Reinheitsbestimmung mit DTA	14
2.2.	Charakterisierung der Razemattypen	15
2.2.1.	Razemische Mischungen (Konglomerate)	15
2.2.2.	Razemische Verbindung (echte Razemate)	16
2.2.3.	Pseudorazemate	17
3.	METHODENBESCHREIBUNG	18
3.1.	Definitionen und Nomenklatur	18
3.2.	DSC-Versuch	24
3.3.	Thermoanalytische Aussage	26
3.4.	Reinheitsbestimmung mit DSC	26
4.	DEMONSTRATION AN BUPRANOLOLHYDROCHLORID	31
4.1.	Differentialthermoanalytische Ergebnisse	31
4.2.	Infrarot Spektren	32
4.3.	Versuch einer Modellbeschreibung	34
4.4.	Reinheitsbestimmung mit DSC	36

5.	VERSUCH VON REINHEITSBESTIMMUNGEN AN VERSCHIEDENEN SUBSTANZGRUPPEN	41
5.1.	Betarezeptorenblocker	41
5.1.1.	Propranolol	41
5.1.2.	Oxprenolol	48
5.1.3.	Penbutolol	56
5.1.4.	Bunitrolol	60
5.1.5.	Moprolol	67
5.1.6.	Metipranolol	74
5.1.7.	Pindolol	81
5.1.8.	Practolol	85
5.1.9.	Toliprolol	92
5.1.10.	Metoprolol	99
5.2.	Andere optisch aktive Substanzen	108
5.2.1.	Naproxen	108
5.2.2.	Verapamil	110
5.2.3.	Ifosfamid	113
5.2.4.	Thalidomid	116
5.2.5.	Dopa	118
6.	ZUSAMMENFASSUNG	120
7.	EXPERIMENTELLER TEIL	123
7.1.	Enantiomerentrennung	123
7.2.	Bestimmung der Löslichkeit	127
7.3.	Versuchsdurchführung der DSC-Messungen	128
7.3.1.	Probenvorbereitung	129
7.3.2.	Versuchsparameter	129
7.3.3.	Eichen der Meßzelle	130

8.	SCHMELZKURVEN UND IR-SPEKTREN	132
8.1.	Propranolol	132
8.2.	Oxprenolol	137
8.3.	Penbutolol	141
8.4.	Bunitrolol	144
8.5.	Moprolol	147
8.6.	Metipranolol	150
8.7.	Pindolol	153
8.8.	Practolol	156
8.9.	Toliprolol	159
8.10.	Metoprolol	162
8.11.	Naproxen	164
8.12.	Verapamil	166
8.13.	Ifosfamid	168
8.14.	Thalidomid	171
8.15.	Dopa	173
9.	LITERATURVERZEICHNIS	175

1. Einleitung und Problemstellung

Seit Pasteur 1848 bei der Traubensäure -acidum razemicum- die optische Aktivität festgestellt hatte und bereits 1860 für alle optisch aktiven Moleküle das asymmetrische Raummodell, das sich wie Bild und Spiegelbild verhält und durch das sich keine Symmetrieebene legen läßt, aufgestellt hatte, wurde 1874 von Van't Hoff und Le Bel bei allen bis dahin bekannten optisch aktiven organischen Verbindungen entdeckt, daß mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in diesen Verbindungen zu finden ist. Dieses Kohlenstoffatom ist mit vier verschiedenen Atomen oder Atomgruppen verbunden. Da die vier Substituenten nicht in einer Ebene liegen können, folgerte Van't Hoff, daß diese Substituenten an den Ecken eines Tetraeders lokalisiert sind. Diese Überlegungen führten zur Aufstellung des Kohlenstofftetraedermodells.
Seitdem kam diesen Substanzen immer nur untergeordnetes wissenschaftliches Interesse ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften entgegen.
Diese Verbindungen mit einem asymmetrischen C-Atom bestehen aus einem Paar von Antipoden, die als Enantiomere bezeichnet werden. Außer der Eigenschaft, daß sie die Ebenen von polarisiertem Licht jeweils entgegengesetzt drehen, haben die Enantiomeren viele gleiche physikalische und chemische Gemeinsamkeiten. Heute dagegen sieht man in dieser "optischen Aktivität" auch unterschiedliche pharmakologische bzw. biologische Wirkungen.
Schon seit langem ist die Tatsache bekannt, daß die pharmakologische Wirkung bei chiralen Naturstoffen quantitativ und qualitativ in starkem Maße von der Konfiguration abhängt.

Als Beispiel hierfür sind die Morphinanderivate zu nennen.
Hier haben die (-)-Formen eine stärkere analgetische Wirkung als die (+)-Formen. So muß das Razemat -Razemorphan- doppelt so hoch dosiert werden wie das Levorphanol (Dromoran®).
Bei den Methoximorphinan-Derivaten ist die analgetische Wirkung so stark unterdrückt, daß nur die hustensedierende Wirkung zum Tragen kommt. Die (+)-Form Dextromethorphan, enthalten in Romilar®, wird als Hustenmittel eingesetzt.

Es soll keine Sucht erzeugen und hat im Gegensatz zur (-)-Form keine analgetische Wirkung. Trotz dieser Tatsache werden bei synthetischen Arzneistoffen auch heute immer noch weitgehend Razemate verwendet.
Einige wenige Beispiele sollen hier zitiert werden, um die Wichtigkeit der Aufgabenstellung dieser Arbeit darzustellen.

So ist z. B. unter den Betarezeptorenblockern die S(-)-Form zum Teil erheblich wirksamer als die R(+)-Form (z. B. Bupranolol Faktor ~ 100) [1]. Da die (+)-Form nur minimale oder keine betarezeptorenblockierende Wirkung zeigt und somit keine klinische Relevanz aufweist, stellt die (+)-Form nur eine unnötige Verunreinigung dar.
Zur Zeit befinden sich lediglich zwei stereospezifische Betablocker der S(-)-Form im Handel, Betapressin® und Götensin®.
Einige Betablocker (z. B.: Bupranolol und Metipranolol) werden als Razemate zur Behandlung von Glaukom mit weitem Kammerwinkel eingesetzt. Bei dieser Indikation ist sowohl die (-)-, als auch die (+)-Form wirksam. Bei unsachgemäßer Anwendung dieser Augentropfen ist dann eine Wirkung durch den enthaltenen (-)-Anteil auf den Kreislauf nicht ausgeschlossen. Es sollte hier besser nur die (+)-Form Verwendung finden.

Bemerkenswert ist, nachdem es möglich war, beim Thalidomid das Razemat in seine Antipoden aufzutrennen, daß nur die S(-)-Form teratogen ist [2].

D-Penicillamin ist ein wichtiges Antiarthriticum, dessen Razemat nicht zu verwenden wäre, da die L-Form bei der verwendeten Dosierung durch Einwirkung auf den Pyridoxin- und Eiweißstoffwechsel toxisch wirkt [3].
Diese wenigen Beispiele zeigen das Interesse an reinen Enantiomeren und daraus resultierend die Razemattrennung und eine praktikable Reinheitsbestimmung der Antipoden.

Diese Beispiele zeigen auch das Bestreben, optisch aktive Arzneistoffe in der reinen enantiomeren Form für therapeutische Zwecke zu verwenden.
Für die Bereitstellung dieser Arzneistoffe bietet sich die klassische Methode die fraktionierenden Kristallisation diastereomerer Salze an. Dieses Verfahren ist zeitraubend und oft sehr verlustreich, zudem noch im wesentlichen auf Carbonsäuren und Amine beschränkt.

Heute wird auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese eifrig geforscht. So gibt es bereits Syntheseverfahren, optisch aktive Barbiturate, Pyrazolidindione, Hydantoine, Succinimide sowie Glutarimide herzustellen [4].
Für beide Methoden, optisch reine Substanzen zu erhalten, ist es notwendig, eine saubere Analytik zur Verfügung zu haben, um die optische Reinheit auch bestimmen zu können.
Bei der präparativen Razemattrennung schob sich in den letzten Jahren eine Methode immer mehr in den Vordergrund, - die chromatographische Razemattrennung [5]. Aus dieser Methode entwickelten sich auch wichtige analytische Methoden, die Enantiomere spezifisch und quantitativ nachzuweisen und zu bestimmen. Besonders wichtig wurde diese Methode bei der Trennung von Aminosäuren mit HPLC auf chiralen ligand-exchange Säulen [6 - 10], chiralen Säulen mit dem Trennmechanismus über Wasserstoffbrückenbildung [11], chiralen mobilen Phasen [12 - 18] oder Derivatisieren zu Diastereomeren mit anschließender konventionellen HPLC [19, 20].

Alle diese Methoden eignen sich hervorragend für die Bestimmung enantiomerer Arzneistoffe auch aus biologischem Material. Diese Methoden, ob mit GC oder HPLC durchgeführt, sind sehr aufwendig und bedürfen spezieller Säulen, Füllmaterialien und optimaler Säulenspezifikationen.
Die bekannteste Methode, die optische Reinheit zu bestimmen, ist die Palorimetrie. Hierbei wird aber relativ viel Substanz benötigt und die Empfindlichkeit dieser Meßmethode dürfte etwa bei zwei Prozent liegen.

Eine weitere physikalische Eigenschaft, die optisch aktive kristalline Substanzen unterscheidet, ist der Schmelzpunkt. Das Razemat weist zu den Enantiomeren einen unterschiedlichen Schmelzpunkt auf. Um diese Tatsache zu nutzen, wurde die Differential-Thermo-Analyse gewählt. Die Differential-Thermo-Analyse wird für die Reinheitsbestimmung organisch kristalliner Substanzen wenig erwähnt. Allgemein wird diese Methode für die Erstellung von Phasendiagrammen angewandt[21].

Im folgenden soll beschrieben werden, wie die Differential-Thermo-Analyse als einfache, schnell durchführbare Methode, bei der Reinheitsbestimmung von unzersetzt schmelzbarer Razemate und dessen Enantiomere verwendet werden kann. Der Einsatz an Substanz ist sehr gering.

Die beschriebene Methode eignet sich besonders dann, wenn die Struktur der Verunreinigung ähnlich der Struktur der Hauptsubstanz ist [30]. Dies trifft vor allem für Verunreinigungen zu, wie das der Fall ist bei Enantiomeren. Gerade diese Art von Verunreinigung kann nicht einfach mit anderen Methoden, wie TLC, HPLC o.a. erfaßt werden. Hier bietet sich die Differential-Thermo-Analyse (DTA) an.

2. Reinheitsbestimmung von Enantiomeren mit Hilfe der Differential-Thermo-Analyse

Die Differential-Thermo-Analyse (DTA) ermöglicht es, unter bestimmten Voraussetzungen die Enantiomerenreinheit vergleichbar mit anderen Methoden wie z. B. chromatographischen, NMR-spektroskopischen, Isotopen und Verdünnungstechniken sicherer und teilweise auch noch genauer zu bestimmen [22]. Grundlegende Voraussetzung zur Bestimmung mittels DTA sind

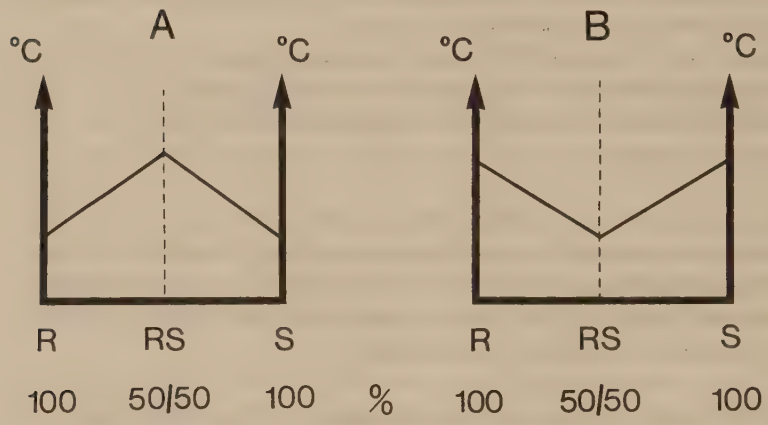
1. kristalline , unzersetzt schmelzbare Substanzen
2. reine chemische Substanzen, wobei die Substanzen keinen zu hohen Dampfdruck am Schmelzpunkt aufweisen dürfen.

Da die Enantiomeren im zugehörigen Razemat nur zum Teil als eutektische Verunreinigung mit der kryoskopischen Methode bestimmt werden können und somit das Van't Hoff'sche Gesetz der Schmelzpunktdepression nicht immer zur Anwendung kommt, müssen auch andere Kriterien berücksichtigt werden.

Anhand von Veränderungen des Schmelzpeaks der verunreinigten Substanz im Vergleich zur Reinsubstanz können Aussagen zur Reinheit sicher getroffen werden.Diese Veränderungen können mehr oder weniger deutlich hervortreten. Je nach Razemattyp liegen die Schmelzpunkte der Enantiomeren höher oder tiefer als das dazugehörige Razemat.
Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit mit DTA wird zwar bereits von J. Hacques, A. Collet und S.H. Wilen [21] über die Auswertung von Phasendiagrammen beschrieben und durchgeführt, die Reinheit der Antipoden lag aber immer in Bereichen, die für pharmazeutische Ansprüche nicht relevant sind, wenn sie nur bei 20-70% Reinheit liegen. In der vorliegenden Arbeit wird dagegen aber der Versuch unternommen, eine Gesetzmäßigkeit für die Reinheitsbestimmung von Enantiomeren bestimmter pharmazeutischer Wirksubstanzen mit <1 % zu finden. Damit werden auch die Forderungen an Reinheit mit "fremden" Substanzen für pharmazeutische Wirkstoffe erfüllt.

2.1. Einfluß des Phasendiagramms auf die Reinheitsbestimmung mit DTA

Bei den untersuchten optisch aktiven Substanzen der Klasse der Betarezeptorenblocker haben die Enantiomeren zu den entsprechenden Razematen jeweils einen höheren und tieferen Schmelzpunkt (A u. B).



Zu untersuchen war, ob bei A die Reinheitsbestimmung auch nach der Van't Hoff'schen Gleichung der Schmelzpunktdepression zutrifft, die möglicherweise bei B zu erwarten ist. Bereits vorliegende Untersuchungen an Bupranolol-HCl zeigen, daß diese Substanz sich nach Beispiel A verhält und völlig aus dem Rahmen der bekannten Bestimmung über die eutektische Mischung fällt (22, 23). Hierbei interessiert aber nur der Einfluß der verunreinigten entsprechenden Antipoden im Bereich < 5 %. Dieser Bereich wird vorzugsweise an beiden Beispielen A und B demonstriert. Da außerdem Einflüsse über den Razemattyp bestehen können, wird versucht, eine Beziehung zu echten Razematen und razemischen Gemischen (Konglomerate) herzustellen.

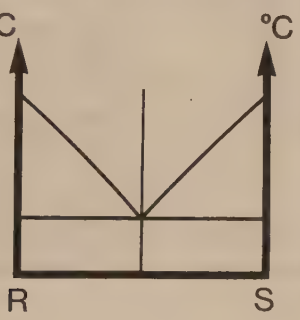
2.2. Charakterisierung der Razemattypen

Die kristallinen Strukturen und Anordnungen der Enantiomeren und des Razemats können unterschiedliche Typen bilden und lassen sich wie folgt charakterisieren.

2.2.1. Razemische Mischungen (Konglomerate)

Hierunter versteht man eine mechanische Mischung von Kristallen der zwei Enantiomeren, ein Gemenge aus der (+)- und (-)-Form.

1. Über die Ermittlung des Phasendiagramms [27]:



2. IR-Spektren:

Die IR-Spektren der beiden Enantiomeren sind deckungsgleich zu dem des Razemates.

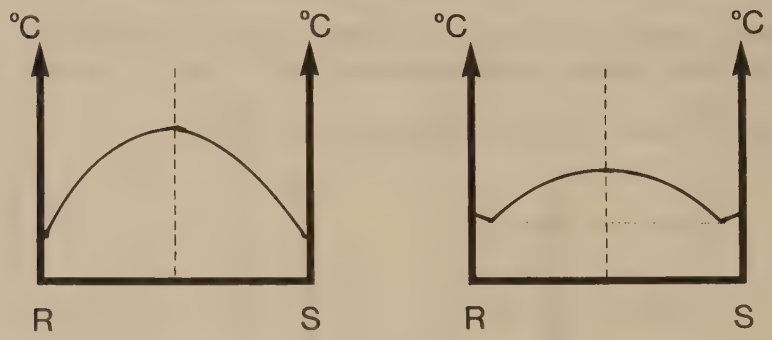
3. Löslichkeit:

Die Löslichkeit des Razemates ist größer als die Löslichkeit der beiden einzelen Enantiomeren.

2.2.2. Razemische Verbindungen (echte Razemate)

Hier liegen die zwei Enantiomeren in gleichen Mengen in einer bestimmten Anordnung in einem genau definierten Kristallgitter vor.

1. Über Phasendiagramm



Das Aussehen der Phasendiagramme kann sehr stark variieren. Der Schmelzpunkt des Razemates kann größer, niedriger und gleich mit dem der Enantiomere sein.

2. IR-Spektren

Die IR-Spektren der beiden Enantiomere sind unterschiedlich zu dem des Razemates.

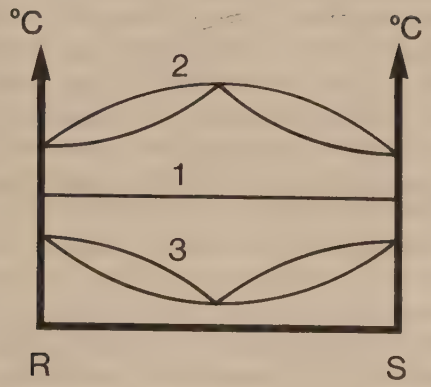
3. Löslichkeit

Die Löslichkeit des Razemats ist kleiner als die Löslichkeit der einzelnen Enantiomere.

2.2.3. Pseudorazemate

Die zwei Enantiomere liegen in einem Verband einer festen Lösung ungeordnet im Kristall vor.

Phasendiagramm



Es sind drei Typen bekannt:

feste Lösungen 1 : ideal
2 : mit einem Maximum
3 : mit einem Minimum

3. Methodenbeschreibung

3.1. Definition und Nomenklatur

Physikalisch-chemische Eigenschaften von Stoffen in Abhängigkeit von der Temperatur zu untersuchen, fallen im weitesten Sinne unter den Begriff der Thermoanalyse.
Diese weitgefaßte Begriffsbestimmung beinhaltet unter anderem die Schmelzpunktbestimmung, die Messung der Schmelzenthalpie und die Aufnahme von Phasendiagrammen binärer Gemische. Als Technik wird die Differential-Thermo-Analyse (DTA) bzw. die Differential Scanning Calorimetrie (DSC) angewendet. Da es einen grundsätzlichen Unterschied zwischen DTA und DSC gegenwärtig nicht gibt, soll hier nur eine kurze Definition dieser Methoden gegeben werden. Mit DTA und DSC werden zwei Methoden bezeichnet, mit denen gleiche Phänomene gemessen werden. Bei beiden handelt es sich um dynamische Differential-Analysenmethoden. Während sich bei der DTA als Primärsignal eine Temperaturdifferenz ergibt, wird dagegen bei der DSC direkt der Energiefluß gemessen.
Wird bei einem DTA-Gerät kalibriert, kann das Signal für die Temperaturdifferenz auch als Energiefluß umgerechnet werden. Der Vergleich DTA - DSC ist also fließend (s. Abb. 2).

Chemische und physikalische Veränderungen einer Substanz, die mit Abgabe oder Aufnahme von Wärme verbunden sind, wobei sich die Temperatur der entsprechenden Substanzprobe ändert, können mit der DTA bzw. DSC Technik gemessen werden. Bei endothermen Vorgängen (Schmelzen) wird die Temperaturveränderung in einem Temperatur/Zeit-Diagramm gemessen - in einem zeitlich veränderten Lauf erkannt (Abb. 1a). Das Prinzip der Differenz-Thermo-Analyse läßt sich aus diesem Temeperatur/Zeit-Verlauf leicht darstellen, indem die Steigung dT/dt der Abbildung 1a gegen die Zeit aufgetragen wird (Abb. 1b).

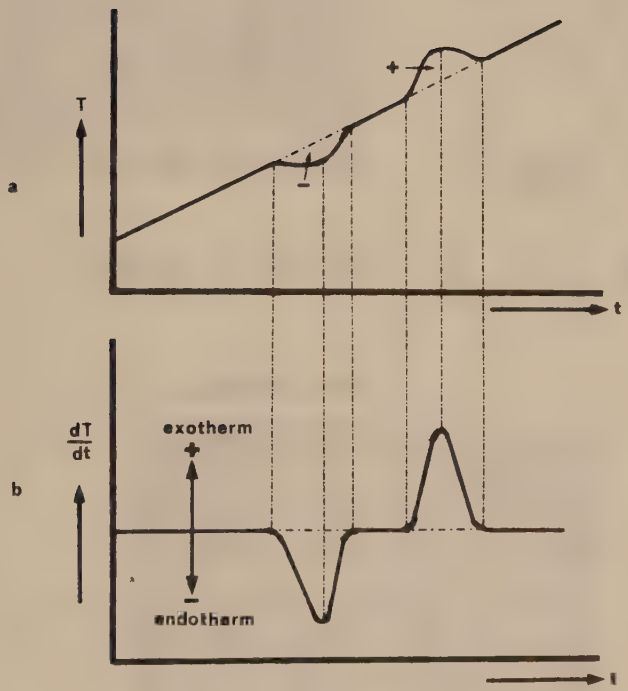


Abb. 1. : a) Vergleich der thermometrischen Analyse und
b) Differential-Thermo-Analyse

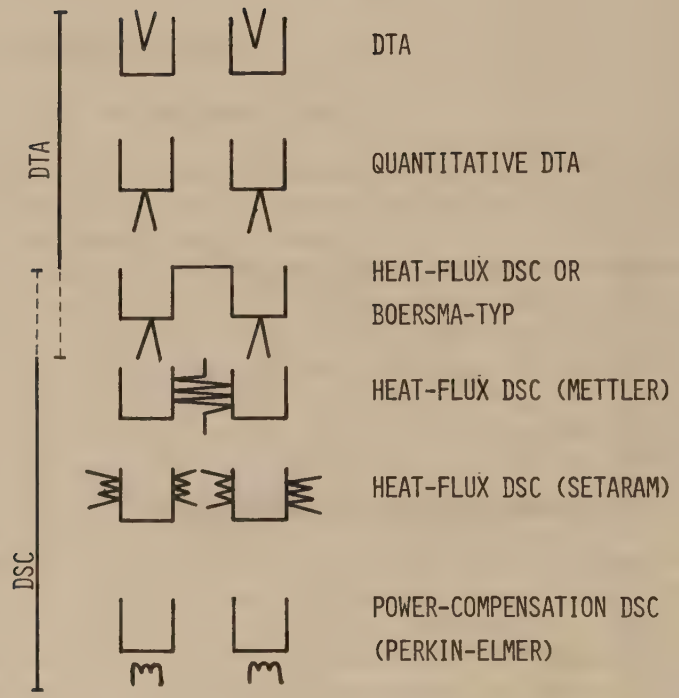


Abb. 2. : DTA- und DSC-Einrichtung nach Mackenzie [25].

Das hier verwendete Mettler TA 2000 System ist eine erweiterte Boersma Zelle und kann als sogenannte Heat-Flux DSC bezeichnet werden. In Abbildung 3 ist dieses System schematisch wiedergegeben [26].

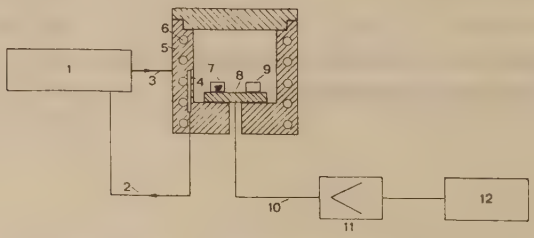
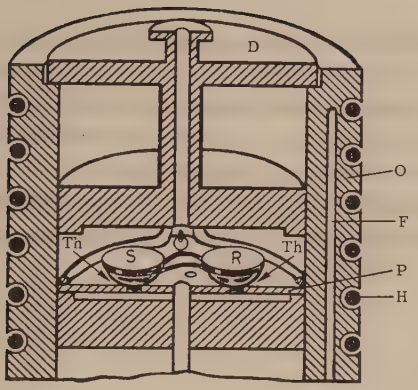


Abb. 3 : Prinzip einer dynamischen Heat-Flux DSC Zelle



D Deckel der Meßzelle
O Ofenkörper aus Silber
P DTA-Messfühler
Th Aufgedampfte Thermo-
säule
S Probentiegel
R Referenztiegel
H Elektrische Heizleiter
F Platin-Temperaturfühler

Abb. 4. : Ofenraum

Abb. 5. : Messfühler

Das Meßprinzip der Heat-Flux DSC kann wie folgt beschrieben werden [27]:
Über einem als Wärmewiderstand ausgebildeten Meßfühler -8- fließt Wärme vom elektrisch beheizten Ofenkörper -5- sowohl zum Proben- als auch zum Referenztiegel -7,9-. Dieser Wärmefluß ist einerseits proportional dem Temperaturgefälle zwischen Ofenkörper und Proben- bzw. Referenztiegel, andererseits umgekehrt proportional dem thermischen Widerstand der Wärmeleitstrecke:

$$Q_{S,R} = \frac{T_P - T_{S,R}}{R_t}$$

$Q_{S,R}$ = Wärmestrom zum Probe- bzw. Referenztiegel
T_P = Temperatur des Ofens
$T_{S,R}$ = Proben- bzw. Referenztemperatur
R_t = thermischer Widerstand des Meßfühlers

Üblicherweise verwendet man als Referenz einen dem Probentiegel gleichartigen, leeren Tiegel. Der Wärmestrom zur Referenz wird also durch die Wärmekapazität des Tiegelmaterials und die naturbedingten Wärmeverluste hervorgerufen. Unter der Voraussetzung einer höchstmöglichen Symmetrie der Meßzelle, eines homogenen Temperaturfeldes und homogener Materialien wird der betragmäßig gleiche Wärmestrom auch vom Probentiegel alleine aufgenommen. Die im Probentiegel eingeschlossene Probensubstanz erfordert jedoch einen zusätzlichen Wärmestrom H (dH/dt), der nun durch Differenzbildung bestimmt werden kann:

$$H = Q_S - Q_R = \frac{T_P - T_S}{R_t} - \frac{T_P - T_R}{R_t} =$$

$$= \frac{T_S - T_R}{R_t} = - \frac{\Delta T}{R_t}$$

Die zeitliche Enthalpieänderung H der Probe ist also der Temperaturdifferenz zwichen Proben- und Referenztiegel proportional, die durch die gegeneinander geschalteten Thermoelemente am Tiegelboden als elektrisches Signal -10- ΔU gemessen wird. Für die Thermoelemente gilt $\Delta U = S \cdot \Delta T$, wobei S die Thermoelement-Empfindlichkeit oder Steilheit darstellt. Die oben angegebene Beziehung reduziert sich also auf folgende Formel:

$$H = - \frac{\Delta U}{R_t \cdot S} = - \frac{\Delta U}{E}$$

Das Produkt $R_t \cdot S$ wird als kalorische Empfindlichkeit E bezeichnet. Sie stellt die Proportionalität zwischen Meßsignal ΔU und der gesuchten zeitlichen Enthalpieänderung H der untersuchten Substanz dar. Naturbedingt sind weder R_t noch S noch E temperaturunabhängige Konstanten. E wird durch Kalibrierung zu einem temperaturunabhängigen Term, mit Indiummetall bei 156,6° C (E_{In}) ermittelt. Die Kalibrierung wird regelmäßig zur Kontrolle durchgeführt und bei einem Wechsel des Meßfühlers neu festgelegt.

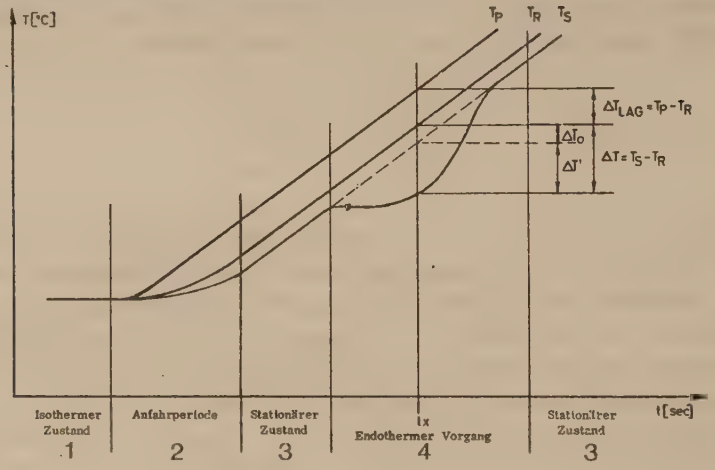
Die Peakfläche einer durch einen Schmelzvorgang dargestellten Kurve gibt direkt die umgesetzte Energie ΔH für einen Schmelzvorgang an, da

$$\Delta H = \int_{t_1}^{t_2} \frac{dH}{dt} \, dt$$

gilt.

3.2. DSC-Versuch

Ermittlung der Probentemperatur:
Die Ofen-Referenz- und Probentemperatur zeigen bei einem endothermen Vorgang etwa folgenden Verlauf:



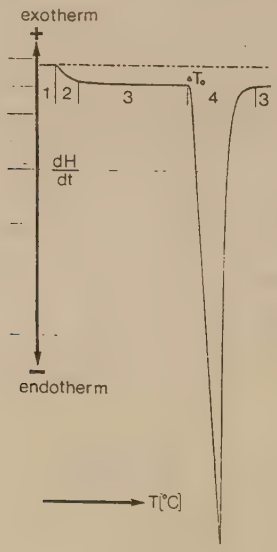


Abb. 6. :

Die Bestimmung der genauen Probentemperatur T_S zu jeder Zeit eines DSC-Versuchs ist wichtig [28]. Die Temperatur der Referenzprobe T_R hinkt hinter der Temperatur des Ofens T_P her. Die Temperatur des Ofens wird aber exakt mit einem Pt 100 Widerstandsthermometer gemessen. Diese Differenz $T_P - T_R$ heißt ΔT_{LAG}.
ΔT_{LAG} wird das Nachhinken der Referenztemperatur hinter der Ofentemperatur genannt. Das Nachhinken entspricht dem Temperaturabfall am Wärmewiderstand, verursacht durch den Wärmestrom zur Aufheizung der Wärmekapazität des Meßfühlers und des Referenztiegels.

Dagegen ist die Differenz zwischen Probe- und Referenztemperatur $T_S - T_R = \Delta T_0$.
Daraus ergibt sich für die Probentemperatur:

$$T_S = T_P - \Delta T_{LAG} + \Delta T$$

bzw. für die praktische Anwendung:

$$T_S = T_P - 0{,}5\ (\text{min}) \cdot \frac{dT_P}{dt} + \frac{\Delta U(\mu V)}{S(\mu V/K)}$$

S = thermometrische Empfindlichkeit des Meßfühlers fühlers (100 µV/K)
ΔU = $S \cdot \Delta T$ (Meßsignal)
0,5 (min) = Zeitkonstante ($T_R - T_P$)
$\frac{dT_P}{dt}$ = Aufheizgeschwindigkeit

3.3. Thermoanalytische Aussage

Für die Auswertung der Reinheitsbestimmungen sollen folgende DSC-Ergebnisse herangezogen werden:

1. Thermometrische Information
   Bestimmung des exakten Schmelzpunktes und des Schmelzintervalls der Substanz.

$$T_S = T_P - 0{,}5 \quad \frac{dT_P}{dt} + \frac{\Delta U \text{ sign}}{100\ \mu V/K}$$

2. Enthalpieänderung
   Durch den Wärmefluß dH/dt zu oder von der Probensubstanz wird die Enthalpieänderung (Bestimmung der Schmelzwärme) gemessen:

$$\Delta H = \int_{t_1}^{t_2} \frac{dH}{dt}\, dt$$

   Die Messung der Probentemperatur zu jedem Zeitpunkt des Versuchs gestattet bei einer verunreinigten Substanz durch Ermittlung der Schmelzpunktsdepression (T_F und T_0) den Grad der Verunreinigung zu bestimmen.

3.4. Reinheitsbestimmung mit DSC

Die Kontrolle der Reinheit mit Hilfe der DSC hat in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle Bedeutung erlangt. Aber nicht alle Verunreinigungen können erfaßt werden. Substanzen die zusammen kein Eutektikum bilden, werden nicht als Verunreinigung erfaßt. Deshalb muß diese Methode sehr differenziert betrachtet werden. Zwar erlaubt die Reinheitsbestimmung mit DSC auch eine substanzunspezifische Erfassung der Gesamtverunreinigung, wobei der Bereich von 0,2 - 2 Mol% erfaßt wird.

Es müssen bestimmte Gesetzmäßigkeiten beachtet werden [29]. Das Verfahren beruht auf der kryoskopischen Methode, die eine Absolutbestimmung von eutektischen Verunreinigungen in Mol% erlaubt. Voraussetzung des Verfahrens ist, daß die Verunreinigungen eine ideale Lösung im geschmolzenen Teil der Hauptsubstanz geben muß. Dies ist eine Bedingung, die das Van't Hoff'sche Gesetz fordert, worauf sich die Gültigkeit dieser Methode stützt.

In den DSC-Kurven führt die Verunreinigung zu einer Schmelzpunktsdepression und dies zur Verschiebung der Peakmaxima (a) und zur Abflachung des Peakanstiegs (b), wie das im Beispiel (Abb. 7) gezeigt ist.

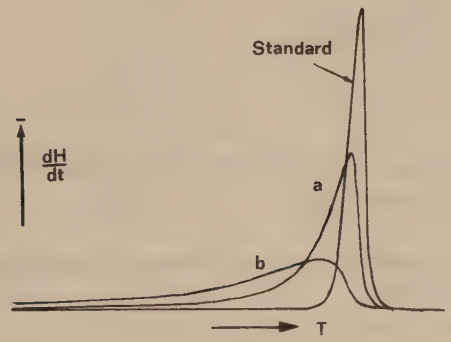


Abb. 7. :

Für die Auswertung derartiger Kurven wird das Van't Hoff'sche Gesetz der Schmelzpunktdepression herangezogen. Für verdünnte Lösungen gilt bei Ausschluß von Mischkristallen:

$$x_2 = A \cdot \Delta T \qquad = 1 =$$

wobei $$A = \frac{\Delta H_f}{R\, T_0^2}$$

Die Methode basiert auf der Messung der Temperatur T_F und der Menge geschmolzenen Anteils F im Schmelzbereich einer eutektisch verunreinigten Substanz. Aus dem Van't Hoff'schen Gesetz läßt sich folgende Beziehung ableiten:

$$T_{Fi} = To - \frac{X_2^* \cdot R \cdot T_0^2}{\Delta H_f} \cdot \frac{1}{F} \qquad = 2 =$$

wobei:

$$\frac{1}{F_i} = \frac{A_{tot} + K}{A_i + K} \qquad \text{und } H_f = (A_{tot} + K)\ \frac{M}{m}$$

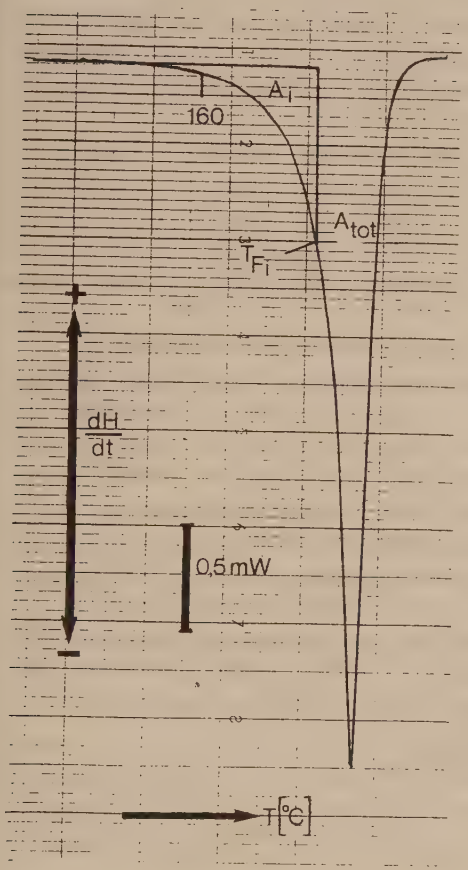
in 2 eingesetzt folgt

$$T_{Fi} = T_0 - x_0^* \cdot RT_0^2 \quad \frac{m}{M} \cdot \frac{1}{A_i + U} \qquad = 3 =$$

Durch die Bestimmung von bis zu 20 Wertepaaren T_{Fi} und A_i werden T_0 und x_2 errechnet.

T_{Fi} = Schmelztemperatur bei der geschmolzenen Fraktion F_i [K]
A_{tot} = Peakfläche [mJ]
A_i = Teilfläche [mJ]
K = Korrektur für Linearisierung der Funktion T_{Fi} von 1/F
M = Molekularmasse der Hauptkomponente [g/mol]
m = Probenmasse [mg]
T_0 = Schmelztemperatur der absolut reinen Substanz [K]
R = Gaskonstante = 8,31 J/mol · K
ΔH_f = Schmelzwärme der Reinsubstanz [J/mol]
x_2^* = Molenbruch der Verunreinigung
x_2 = Molenbruch der Verunreinigung in der flüssigen Phase
A = 1. kryoskopische Konstante [K^{-1}]
ΔT = Schmelzpunktdepression [K]

Dokumentation der Versuchsergebnisse:




```
*****************
METTLER  TA 2000
PURITY  ANALYSIS
*****************
        9.01.1982
*****************
*****************
SAMPLE WEIGHT MG
          0.64
MOL WEIGHT G/MOL
        295.80
RANGE TA 20  MYV
         20.00
E(IN)14.35MYV/MW

SCAN SPEED K/MIN
          0.80
INT.START TEMP C
        152.40
LOWER LM 150.00C
SHORT:F2,+E.T.F3
       ++++++
BACK TO BASELINE
AT T(P)=  165.0C

*****************
HEAT  OF  FUSION
    136.39     J/G
     40.34 KJ/MOL

T(F)=162.85 DEGC
T(0)=163.38 DEGC

PURITY
     98.591  MOL%
*****************
```

a) b)

Abb. 8. : a) Schmelzkurve einer verunreinigten Substanz und
b) ein Resultatsprotokoll mit Versuchsbedingungen der Reinheitsbestimmung

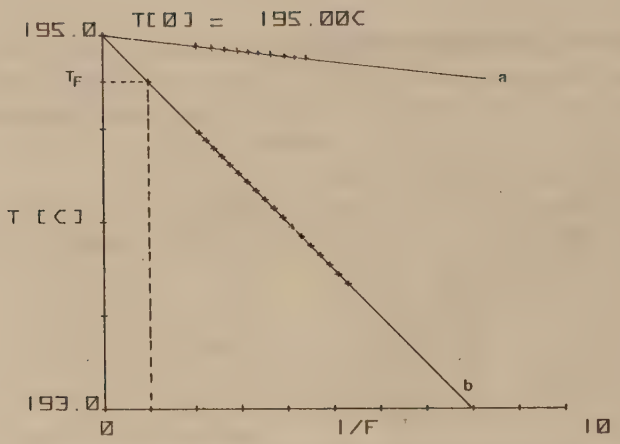


Abb. 9. : Schmelztemperatur T_F gegen die reziproke geschmolzene Fraktion 1/F , a) einer reiner, b) einer verunreinigten Substanz

Eine weitere Möglichkeit, die DSC-Kurven auszuwerten, ermöglicht die Tatsache, daß nach Gleichung 3 , x_2^* , T_0 unabhängig von der gesamten Peakfläche A_{tot} sind. Dadurch können auch unvollständige Peaks (Abb. 10) ausgewertet werden. Dies wird benötigt z. B. bei Substanzen, die sich nach dem Schmelzen zersetzen. Außerdem erreicht man bei hochreinen Substanzen eine noch bessere Nachweisgrenze für Verunreinigungen, da der auszuwertende Bereich in die Krümmung der Kurve verlegt wird (schraffierter Bereich).

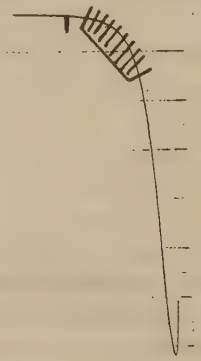


Abb. 10. : Auswertung über die Analysenvariante short.

4. Demonstration an Bupranololhydrochlorid

Neben Propranolol ist Bupranolol die älteste Verbindung der Wirkstoffklasse der Betarezeptorenblocker. An den Enantiomeren von Bupranolol wurde zum ersten Mal der Versuch unternommen, die Reinheit der Antipoden mit Hilfe der DSC zu bestimmen [22,23].

In diesem Fall wurde eine Bestimmungsmethode gesucht, die, wenn möglich, den Nachweis von 0,001 % des linksdrehenden Enantiomeren erlaubt. Das Problem konnte mit Hilfe der DSC gelöst werden. Mit dieser Methode gelang der Nachweis von 10 ppm des (-)-Enantiomeren in einer Charge des (+)-Enantiomeren von Bupranololhydrochlorid.

Der Nachweis dieser geringen Menge der (-)-Form in der (+)-Form war notwendig, da die Substanz für einen pharmakologischen Versuch über Rezeptor Bindungsstudie eingesetzt werden sollte.

Im weiteren sollen die bereits beschriebenen Ergebnisse über die Reinheitsbestimmung der Bupranolol-Antipoden [22] unter geänderten Versuchsbedingungen durchgeführt werden.

4.1. Differentialthermoanalytische Ergebnisse

	Ch.-B.:[1]	T_0[°C][2]	KJ/Mol	ΔKJ/Mol	ΔT_0[°C]
(±)-Bu.·HCl	90535	223,76	51,93	1,79	+ 75,3
(+)-Bu.·HCl	10287	148,48	29,22	0,56	- 75,3
(-)-Bu.·HCl	10245	148,61	28,94	0,56	- 75,2

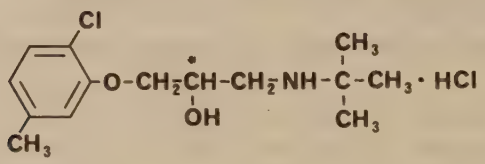
[1] Fa. Sanol-Schwarz GmbH
[2] 0,8 K min^{-1} Heizgeschwindigkeit

Kommentar:
Auffallend ist der große Unterschied der Schmelzpunkte T_0 zwischen dem Razemat und den beiden Enantiomeren von +74° C. Gleiches zeigt der Vergleich der Schmelzenthalpien. Vergleicht man die gemessenen Schmelzwärmen der beiden Enantiomere mit der Schmelzwärme des Razemates, so wird für das Razemat das ~1,8-fache gemessen. Die Schmelzwärmen unterscheiden sind also um Faktor 1,8.

4.2. Infrarot-Spektren

Bei den IR-Spektren zeigte sich, daß alle drei Spektren ((+), (-), (±)) bis auf eine Bande völlig identisch sind (Abb. 11). Beim Razemat tritt bei 3300 cm^{-1} ein scharfes Signal auf, das sich bei den beiden Enantiomeren aufspaltet. Es zeigt jetzt zwei Banden bei 3250 und 3350 cm^{1-}. Diese Bande(n) entsprechen assoziierten NH- und OH-Valenzen.

Strukturformel:



$C_{14}H_{22}ClNO_2 \cdot HCl$ Mol: 308,2

1-tert.-Butylamino-3-(2-chlor-5-methyl-phenyloxy)-2-propanol·HCl

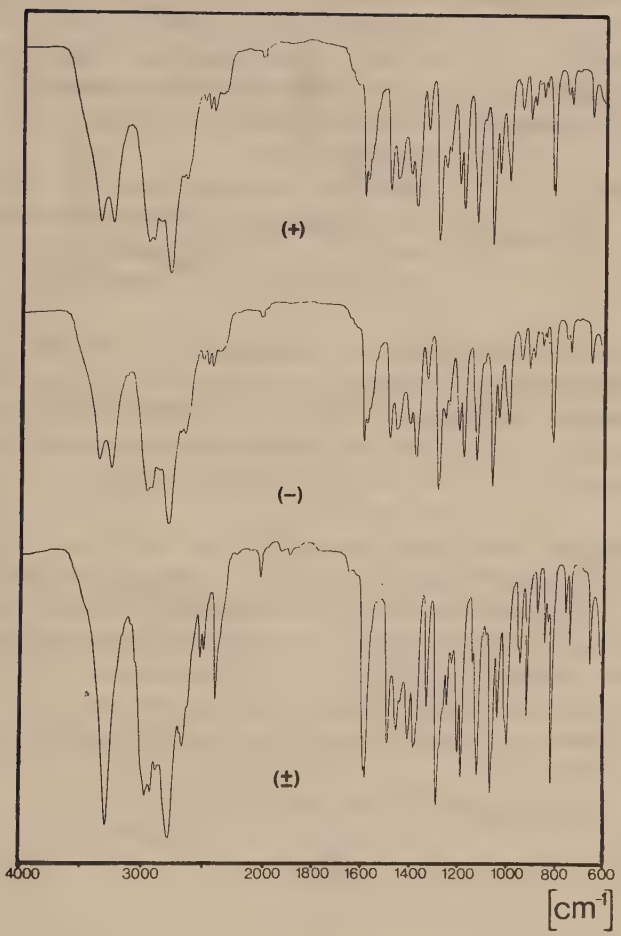


Abb. 11. : IR(KBr) : Bupranolol·HCl-Razemat und Enantiomere

4.3. Versuch einer Modellbeschreibung

Bei den durchgeführten Untersuchungen fiel folgendes auf:

Schmelzpunkte	:	Δ + 74° C Enantiomere zu Razemat
Schmelzenthalpie	:	~1,8-fach Enantiomere zu Razemat
Löslichkeit in Wasser	:	~25-fache größere Löslichkeit der Enantiomeren
IR-Spektrum	:	Identisch, bis auf Bande 3300 cm^{-1}, die bei den Enantiomeren aufgetrennt ist. (OH-, NH-Valenzen, assoziiert)

Gibt man gleiche Mengen wässriger Lösung der beiden Enantiomeren gleicher Konzentration zusammen, so bildet sich in der Lösung sofort das Razemat und bedingt durch die geringere Löslichkeit fällt der Razemat aus. Eine Gehaltsbestimmung der filtrierten Lösung ergab 0,98 % $\hat{=}$ der Löslichkeit des Razemates.

Bei Betrachtung aller Daten drängt sich die Vermutung auf, daß das Razemat als eine Art Doppelmolekül (sandwich) vorliegt (s.Abb. 12). Bei dem Razemat ist eine besonders starke Bindung durch die symmetrisch angeordneten OH-Gruppen gegeben. Die Enantiomere dagegen können durch die entgegengesetzte Anordnung der OH-Gruppen keine Doppelbindung eingehen, da die Wasserstoffbrückenbindungen nicht stark genug ausgeprägt sind (Abb. 13).

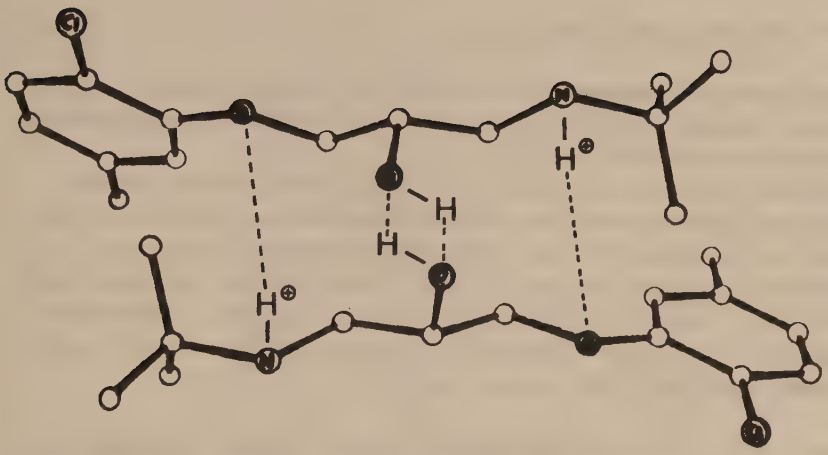


Abb. 12. : Modell des Bupranolol Razemat

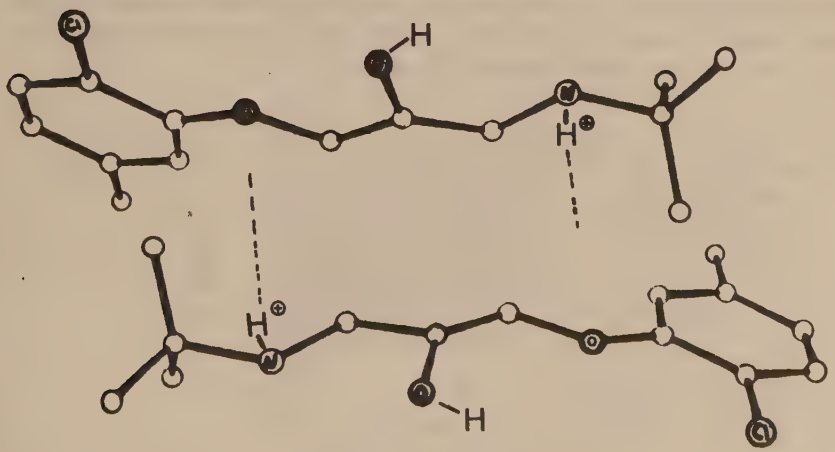


Abb. 13. : Modell der Bupranolol Enantiomere

4.4. Reinheitsbestimmung mit DSC

Die Reinheitsbestimmung mittels DSC soll nur noch einmal erwähnt bzw. ergänzt werden. Arbeiten zu dieser Bestimmung sind bereits veröffentlicht worden [22,23].
Für die Untersuchungen der Reinheit der Enantiomeren an dem TA 2000 System wurden die authentischen Muster untersucht, die bei den Veröffentlichungen Verwendung fanden. Es wurden die Muster verwendet, bei den (-)-Bu HCl mit Razemat vermischt wurde (0,001 %, 0,01 %, 0,1 %, 1 % und 10 % (+)-Bu HCl). Optimale Ergebnisse wurden mit 0,8 K min^{-1} Heizgeschwindigkeit und einem Meßbereich von 20 µV erzielt (Abb. 14).

Im Prinzip wurden mit dem Mettler-System gleiche Ergebnisse erzielt. Doch im Vergleich zu den anderen Systemen wurde mit niedrigerer Heizgeschwindigkeit 0,8 K min^{-1} anstatt mit 2 K min^{-1} gearbeitet. Nur so konnte eine gute Auflösung des aufspaltenden Schmelzpunktes erreicht werden. Unter identischen Bedingungen aber erreicht das Mettler-System nicht die Auflöseempfindlichkeit der übrigen beiden Systeme (Abb. 15).

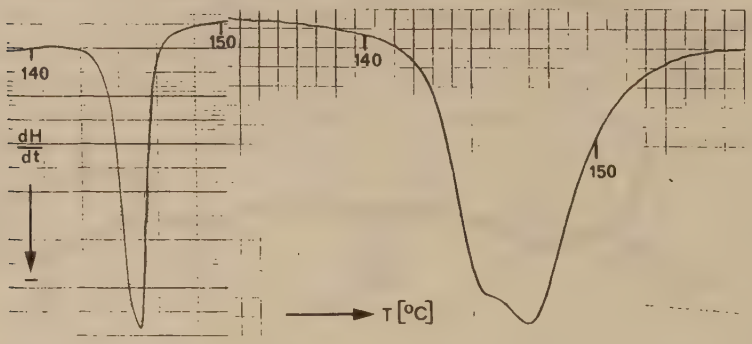


Abb. 15. : (-)-Bupranolol·HCl mit 0,01 % (+)-
a) Gerät TA 2000 : 0,8 K min^{-1}
b) Gerät TA 500 : 2 K min^{-1}

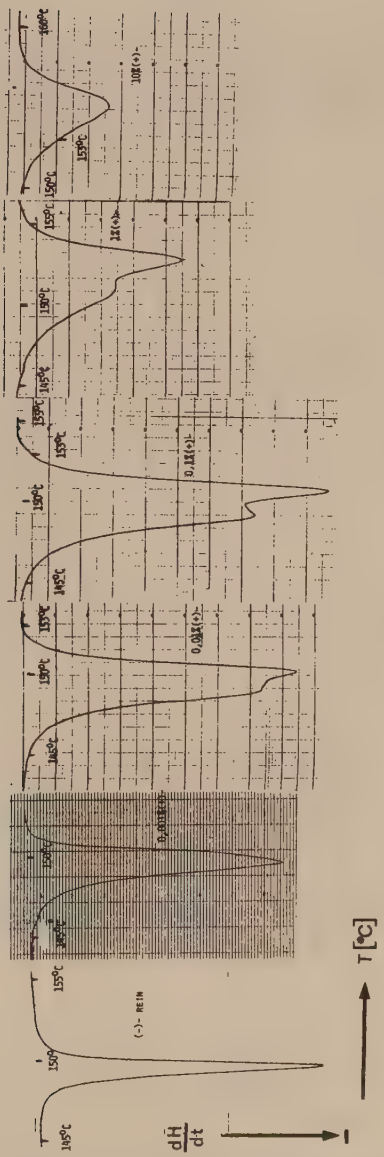


Abb. 14. : Schmelzkurven von reinem (-)-Bu·HCl und mit 10; 1; 0,1; 0,01 und 0,001 % (+)-Bu·HCl verunreinigten Proben

Um ein möglichst komplettes Bild über die optische Reinheit bei der Razemat-Trennung von Bupranolol zu erhalten, wurde ein Phasendiagramm von mit (+)-Bu·HCl verunreinigten Proben erstellt (Abb. 16,17).

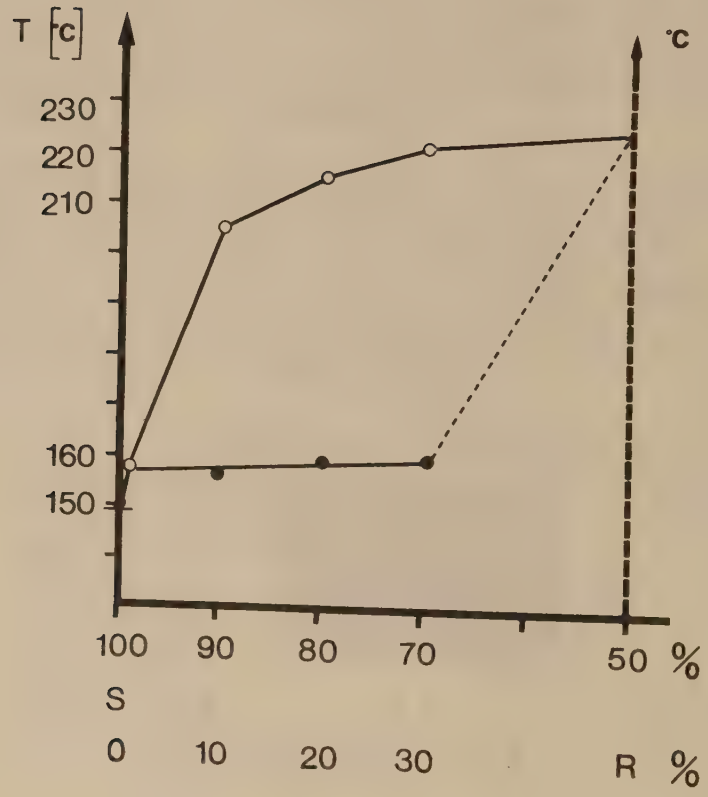


Abb. 16. : Phasendiagramm aus DSC-Kurven mit 1; 10; 20; 30 % (+)-Bupranolol·HCl

●: Beginn und ○: Ende des Schmelzvorganges

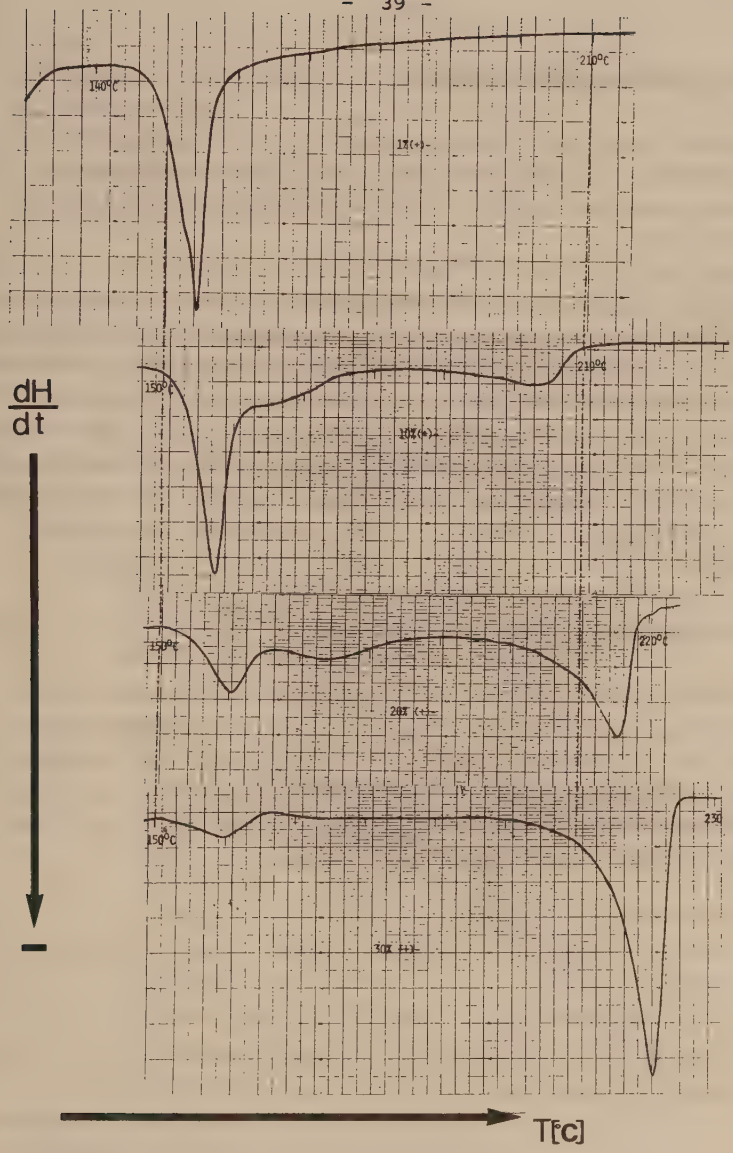


Abb. 17. : Schmelzkurven zum Phasendiagramm Abb. 16.

Auswertung der optischen Reinheit:

In Bereichen bis zu 10 % Verunreinigung mit den korrespondierenden Enantiomeren kann die optische Reinheit über das Phasendiagramm sicher bestimmt werden. Diese Methode ist in der Literatur beschrieben [21].

Für den Bereich <10 % muß nach anderen Wegen gesucht werden. Am Beispiel von Bupranolol zeigt sich die Schmelzpunktverschiebung. Je näher man zum reinen Enantiomeren gelangt, die deutliche Aufspaltung des Schmelzpeaks und die zunehmende Peaksteilheit und das Kleinerwerden der Basis. Eine direkte rechnergesteuerte Auswertung über das Purity-Programm ist nicht möglich, da die Enantiomere mit dem Razemat kein eutektisches Gemisch bilden. Dennoch ist eine sichere Bestimmung bis in den ppm-Bereich über Eichgeraden möglich [22].

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit der beiden Enantiomere von Bupranolol·HCl kann bis 0,001 % sicher bestimmt werden. Phasendiagramme, IR-Spektren und Löslichkeiten deuten auf eine razemische Verbindung hin. Die auffallend hohe Schmelzenthalpie des Razemates im Vergleich zu den beiden Enantiomeren (Faktor $\sim 1{,}8$) lassen auf eine Art Doppelmolekül des Razemates schließen.

5. Versuch von Reinheitsbestimmungen an verschiedenen Substanzgruppen

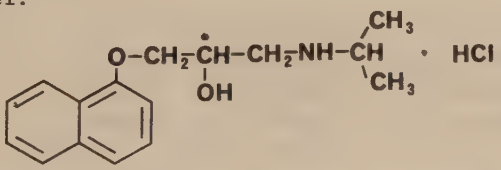
5.1. Basische Substanzen
Betarezeptorenblocker

Es werden Betarezeptorenblocker vom Typ der Aryloxypropanolamine untersucht. Bei einigen Substanzen mußte auf eine Erstellung von Eichreihen verzichtet werden, da die entsprechenden Firmen nicht ausreichend Substanz zur Verfügung stellten. Hier wurde lediglich der Versuch unternommen, die entsprechenden Schmelzkurven zu deuten.
Die Versuchsbedingungen, die Meßergebnisse sowie die IR-Spektren sind im experimentellen Teil (7.3. und 8.) wiedergegeben.

5.1.1. Propranolol

Propranolol ist der erste Betablocker dieser Substanzklasse, der in den Markt eingeführt wurde (Dociton®).

Strukturformel:



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ Mol.: 295,8

1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propranol·HCl.
Die Konfiguration ist (S)-(-)-, bzw. (R)-(+)-, [34].

Verwendete Substanzen:
(+)-Propranolol-HCl Ch.-B.: 51036/76 *
(-)-Propranolol-HCl Ch.-B.: 46051/77
(±)-Propranolol-HCl Ch.-B.: K 515 +

* = Fa. Rhein-Pharma , + = Fa. Sanol Schwarz

IR-Spektren:

Die IR-Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich deutlich vom Razemat bei 900, 1000, 1160 cm^{-1} (Abb. siehe unter 8.1.).

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1]

	T_0[°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol[2]	ΔT_0[°C]
(±)-Propranolol·HCl	163,24	38,2	1	- 31,86
(+)-Propranolol·HCl	195,12	39,5	1	+ 31,88
(-)-Propranolol·HCl	195,09	37,7	1	+ 31,85

1 = 0,8 K min^{-1}

2 = Faktor: (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Purity-Programm ermittelt. Die dazugehörigen Schmelzkurven sind unter 8.1. wiedergegeben. Die Reinheitsplots der Teilflächenberechnung (1/F) siehe Abb. 18.

	Heizrate/min	
Reinheit in Mol%	0,8 K	2 K
(+)-Propranolol·HCl	99,50	99,64
(-)-Propranolol·HCl	99,62	99,60

Bestimmung der optischen Reinheit:

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurden folgende Mischungen hergestellt: 5 %, 0,5 %, 0,05 % und 0,005 % des linksdrehenden Enantiomeren im rechtsdrehenden.
Hierzu wurde (+)-Propranolol·HCl mit 10 %, 1 %, 0,1 %, 0,01 % Propranolol·HCl Razemat versetzt.
Ausgewertet wurde über das Purity-Programm, Purity-short-Programm und Teilflächenintegration, je bei 0,8 K und 2 K min^{-1}.
Alle Schmelzkurven sind unter 8.1. abgebildet.

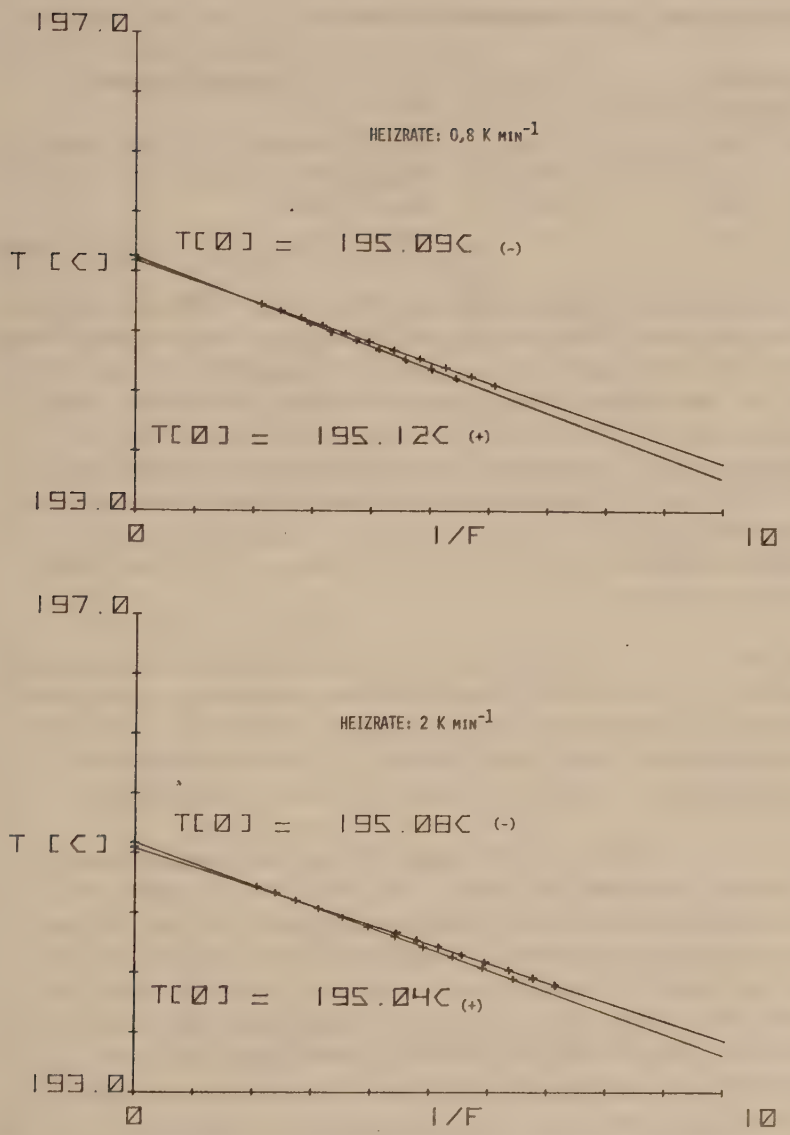


Abb. 18. : Reinheitsplot der beiden Propranolol Enantiomere

Ergebnisse über Purity-Programm: in Mol %

Heizrate/min	0,8 K	2 K	2 K (short-Programm)
(+)-Propranolol rein	99,5	99,6	99,7
0,005 % (-)-	99,4	99,4	99,6
0,05 % (-)-	99,4	99,3	99,5
0,5 % (-)-	99,0	99,1	99,3
5 % (-)-	95,2	95,4	96,8

Wie die Ergebnisse zeigen, wird zwar die 5 %ige Probe mit dem Reinheitsprogramm sicher erfaßt, die übrigen Konzentrationen aber werden nicht mehr sicher linear gefunden. Werden allerdings die Plots der Teilflächenberechnungen miteinander verglichen (Abb. 20), so sieht man deutlich eine lineare Abhängigkeit der unterschiedlichen zugesetzten Verunreinigungen. Es zeigt sich auch der Vorteil der höheren Heizrate von 2 K/min, die eine lineare Abhängigkeit bis zu 0,005 % zeigt, wogegen bei der niedrigeren Heizrate von 0,8 k/min nur bis zur 0,05 %igen Probe Linearität besteht.

In der Abb. 19 sind die Steigungen der Teilflächenplots gegen die zugesetzte (-)-Propranolol-Verunreinigung aufgetragen. In dieser Abbildung kann die Linearität deutlich gezeigt werden. Der Einfluß der Heizrate zeigt sich nur bei 0,8 K im unteren Verunreinigungsbereich. Das short-Programm bringt keinen Vorteil.

In der Abb. 21 wurden die Abhängigkeit von Höhe und Basisbreite bei gleicher Einwaage (2 K min^{-1}), in Bezug auf steigende Verunreinigung untersucht. Wie zu erwarten, nimmt die Höhe mit steigender Verunreinigung ab und die Basisbreite zu. Bis zu 0,5 % allerdings sind die Unterschiede zu gering, um daraus eine Auswertung vorzunehmen. Ab 0,5 % bis 5 % allerdings werden die Unterschiede erheblich größer. Bei der Schmelzkurve mit 5 % (-)-Propranolol ist bereits der eutektische Schmelzpeak zu erkennen,

so daß bei Verunreinigungen > 5 % wieder eine Auswertung über das Phasendiagramm vorgenommen werden kann.

Folgende Tabelle gibt die Schmelzpunkte T_0 in [°C] der einzelnen Untersuchungen wieder:

Heizrate/min	0,8 K	2 K
(+)-rein	195,12	195,09
0,005 % (-)-	194,93	195,04
0,05 % (-)-	194,89	194,91
0,5 % (-)-	194,86	194,92
5,0 % (-)-	194,38	194,63

Die einzelnen Schmelzpunkte liegen zu eng zusammen, als daß eine quantitative Beziehung abgeleitet werden könnte.

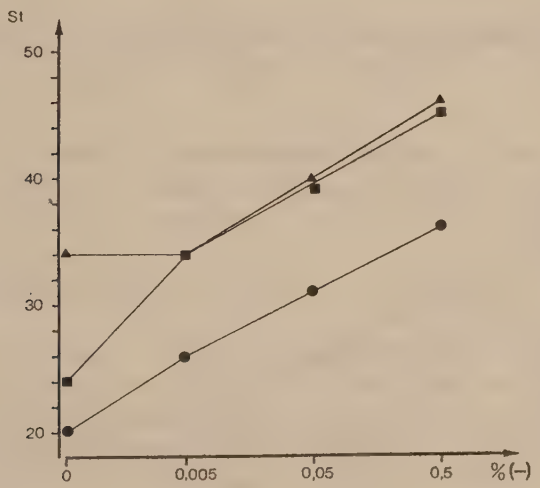


Abb. 19. : Vergleich der Steigungen der Teilflächenintegrationen 1/F bei 2 K - 0,8 K - und 2 K min^{-1} short.
■ ▼ ●

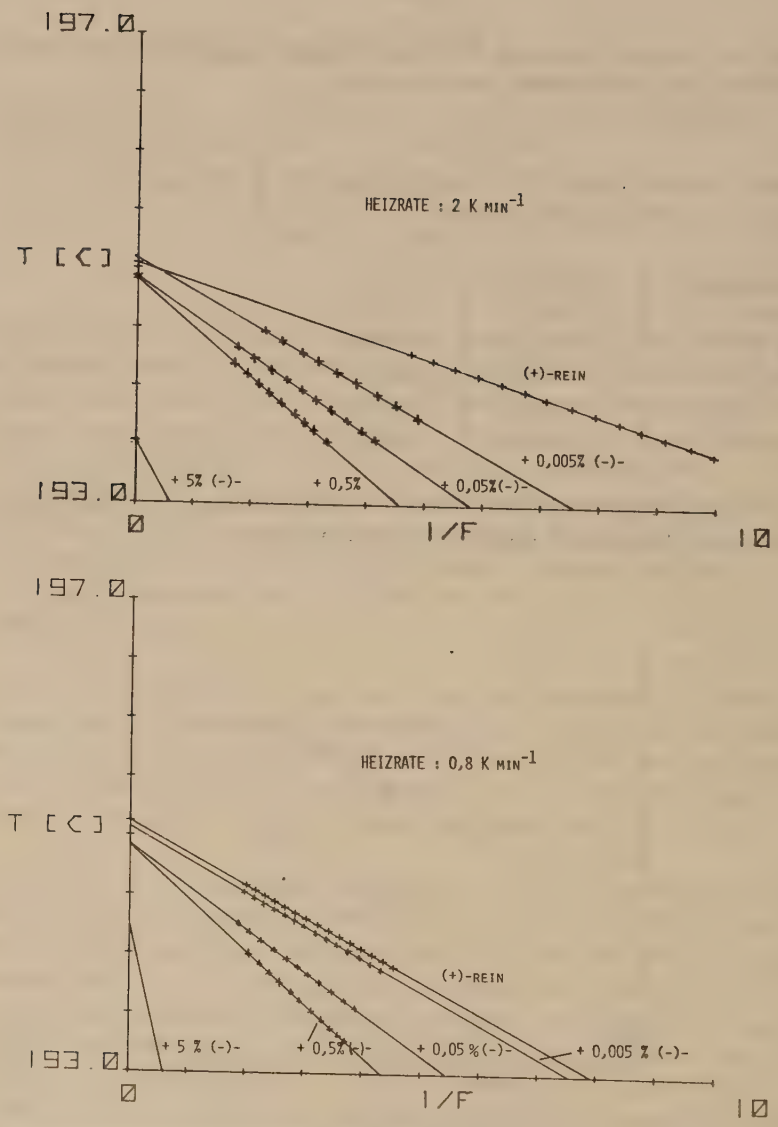


Abb. 20. : Teilflächenplots der Konzentrationsreihe, gemessen bei einer Heizrate von 0,8 K - und 2 K min^{-1}

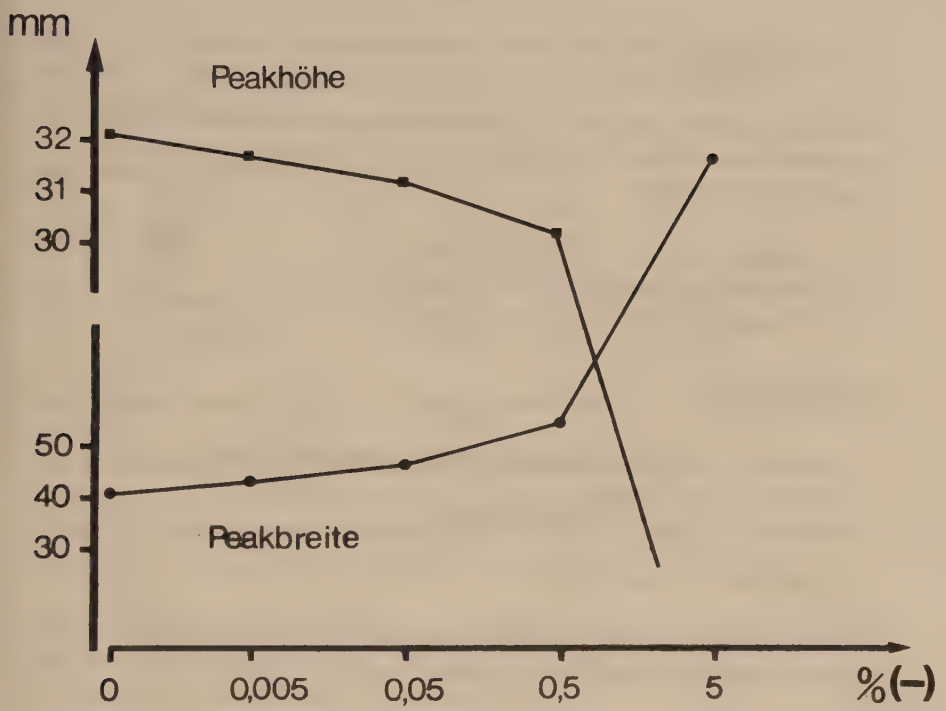


Abb. 21. : Vergleich von Peakhöhe und Peakbreite der Schmelzkurven in Abhängigkeit des zugesetzten Enantiomeren (2 K min^{-1} Heizrate)

Zusammenfassung der Ergebnisse:

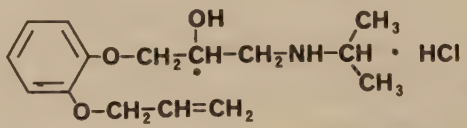
Die optische Reinheit der beiden Enantiomeren ist » 99 % und kann über die Reinheitsplots bis zu 0,005 % bestimmt werden.
Für die beiden Enantiomere und das Razemat wurden gleiche Schmelzenthalpien bestimmt.
Die Schmelzpunkte der Enantiomere liegen 32° C höher als der Schmelzpunkt des Razemates.

5.1.2. Oxprenolol

Oxprenolol gehört zu den typischen Vertretern der Betablocker der Aryloxypropanolamine. Oxprenolol ist in der Arzneispezialität Trasicor® im Handel.

(±) - Oxprenolol·HCl Ch.-B.: 2.80*
(+) - Oxprenolol·HCL Ch.-B.: W 734
(-) - Oxprenolol·HCl Ch.-B.: W 738

Strukturformel:



$C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ Mol: 301,8

1-Isoproylamino-3-(2-Allyloxy-phenyloxy)-2-propranol·HCl.
Die Konfiguration ist (S)-(-)-, bzw. (R)-(+)- [35].

IR-Spektren:

Die Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich nur bei 3300 cm^{-1} vom Razemat (Spektren s. 8.2.).

Differentialthermoanalytische Ergebnisse: [1]

	T_O[°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol [2]	ΔT_O[°C]
(±) - Oxprenolol·HCl	107,77	38,37	1,49	+ 30,94
(+) - Oxprenolol·HCl	76,78	24,93	0,65	- 31,00
(-) - Oxprenolol·HCl	76,88	26,42	0,69	- 30,90

1) Heizrate: 0,8 K min^{-1}-
2) Faktor (±)/(+) bzw. (-) .

* Fa. Ciba-Geigy

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Purity-Programm ermitttelt. Die dazugehörigen Schmelzkurven sind unter 8.2. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Reinheit Mol%	Heizrate / min		
	0,8 K	2 K	2 K short
(+) - Oxprenolol·HCl	99,32	99,43	99,30
(-) - Oxprenolol·HCl	99,62	99,32	99,56

Die Reinheitsplots der Teilflächenberechnung (1/F) siehe Abb. 22 .

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wurden folgende Mischungen hergestellt: 5 %, 0,5 % und 0,05 % des rechtsdrehenden Enantiomeren im linksdrehenden Enantiomeren. Hierzu wurde (-)-Oxprenolol·HCl mit 10 %, 1 % und 0,1 % Oxprenolol·HCl Razemat versetzt.

Ausgewertet wurde über das Purity-Programm, Purity-short-Programm und Teilflächenintegration, je bei 0,8 K und 2 K min^{-1}. Alle Schmelzkurven sind unter 8.2. abgebildet.

Ergebnis über Purity-Programm in Mol %:

	Heizrate / min		
	0,8 K	2 K	2 K short
(-) - Oxprenolol·HCl rein	99,6	99,3	99,6
0,05 % (+) - "	98,9	98,7	99,5
0,5 % (+) - "	98,8	98,7	99,1
5 % (+) - "	99,3	98,9	99,4

Die Reinheitsplots der Teilflächenberechnung (1/F) siehe Abb. 23 .

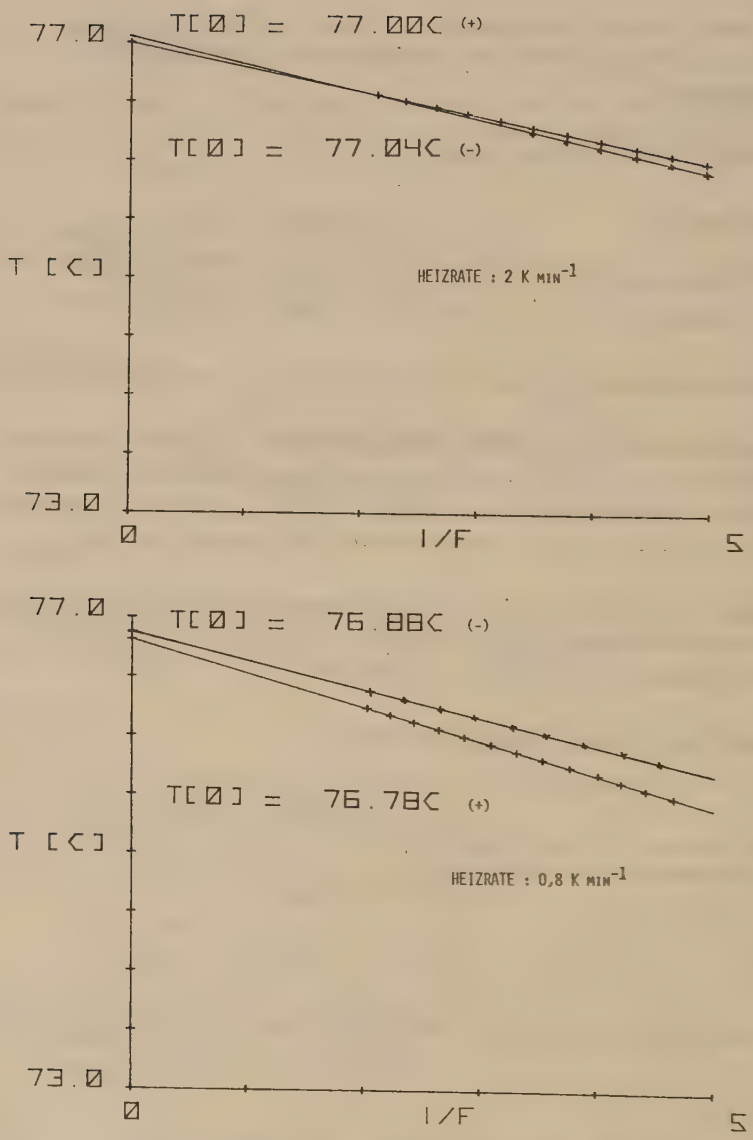


Abb. 22. : Reinheitsplot der beiden Oxprenolol Enantiomere

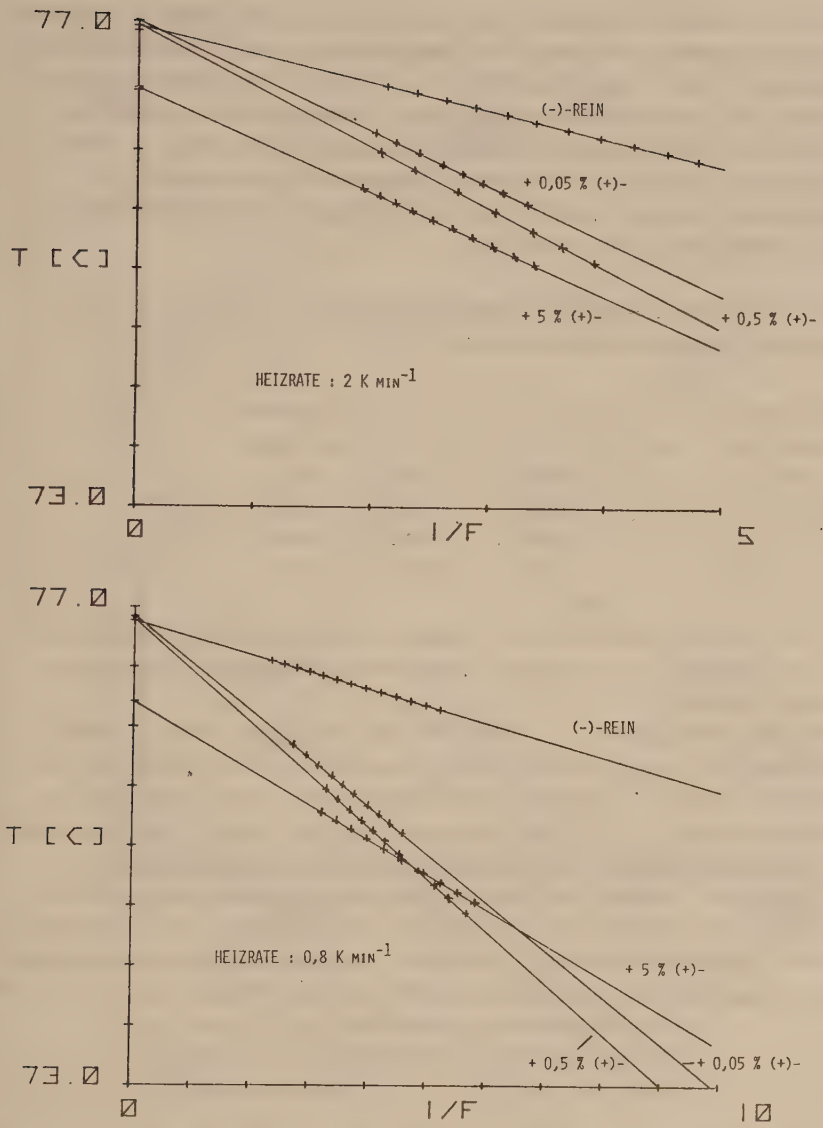


Abb. 23. : Reinheitsplots der Konzentrationsreihe, gemessen bei einer Heizrate von 0,8 K und 2 K min^{-1}

Wie die Ergebnisse zeigen, ist eine quantitative Aussage über das Purity-Programm nicht möglich. Vergleicht man die gefundenen Ergebnisse in Mol % untereinander, so ist hier kein Trend zu erkennen. Die Heizrate sowie das short-Programm haben ebenfalls keinen Einfluß. Die Teilflächenintegration (1/F) Abb. 23 bestätigt das konfuse Bild der rechnergesteuerten Auswertung. Es müssen also andere Wege für die quantitative Auswertung der optischen Reinheit gesucht werden.

Folgende Tabelle gibt die Schmelzpunkte [T_0 in °C] der einzelnen Untersuchungen wieder:

Heizrate min^{-1}	0,8 K	2 K	2 k short
(-)-rein	76,88	77,04	76,97
0,05 % (+)-	76,92	77,10	76,82
0,5 % (+)-	76,90	77,02	76,85
5 % (+)-	76,20	76,51	76,15

Die einzelnen Schmelzpunkte liegen zu eng zusammen (bis auf die 5 % (+)-Werte), als daß eine quantitative Beziehung abgeleitet werden könnte.
Wird die Abhängigkeit von Peakhöhe und Peakbreite mit gleicher Einwaage bei den einzelnen Meßkurven, die mit 0,8 K und 2 K aufgenommen wurden, in Bezug auf steigende Verunreinigung untersucht, so zeigt sich wieder das zu erwartende Bild. Die Peakhöhe nimmt mit steigender Verunreinigung ab und die Peakbreite nimmt zu (Abb. 24). Bildet man den Quotienten Peakbreite zu Peakhöhe und stellt diese Werte graphisch zu den Konzentrationen der steigenden Verunreinigung dar, so ergibt sich eine lineare Beziehung, die zur quantitativen Auswertung geeignet ist (Abb. 25).

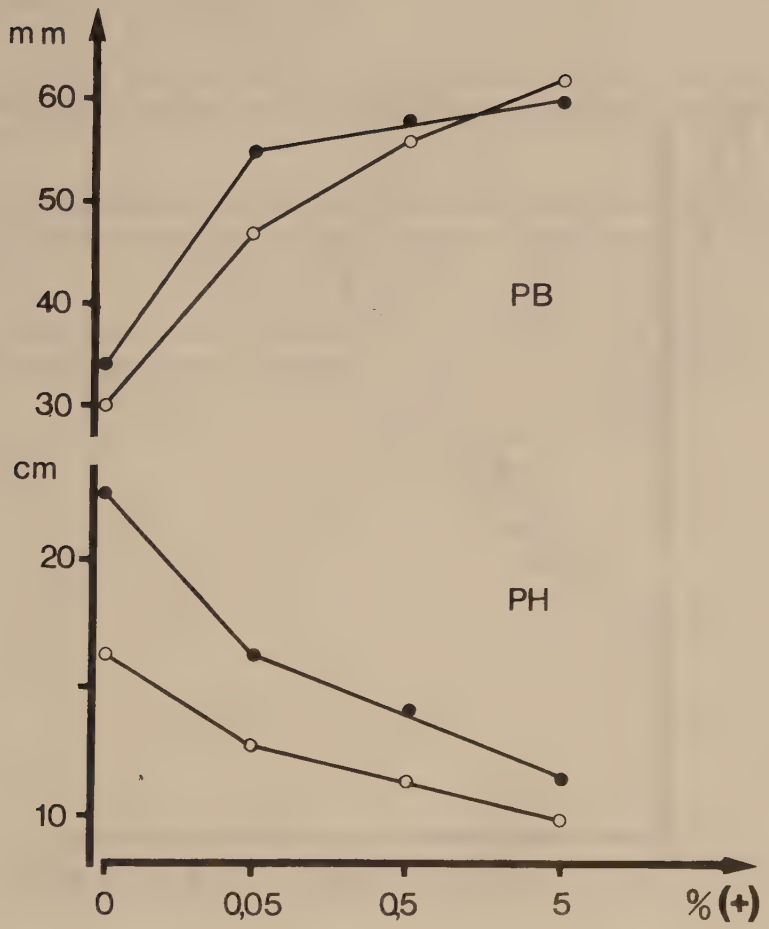


Abb. 24. : ○ 2 K min^{-1} ● 0,8 K min^{-1}
Peakbreite und Peakhöhe in Abhängigkeit der Heizrate und steigender Konzentration des (+)-Enantiomeren

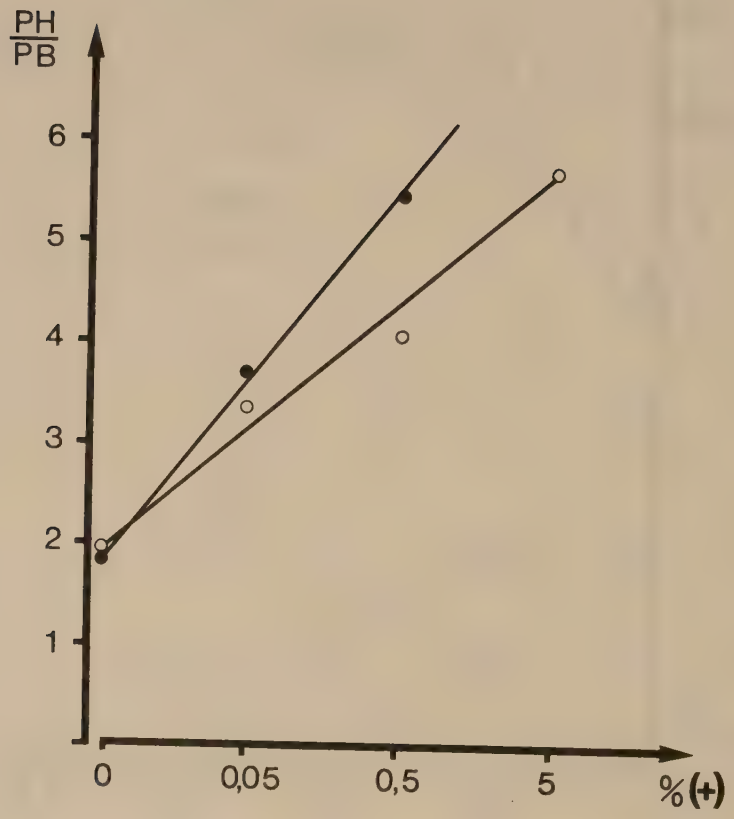


Abb. 25. : ○:0,8 K min^{-1} ●: 2 K min^{-1}
Verhältnis Peakhöhe (PH) zu Peakbreite (PB) in Abhängigkeit steigender Konzentration des (+)-Enantiomeren

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit der beiden Enantiomeren dürfte > 99 % sein und kann mit graphischen Methoden bis zu 0,05 % sicher bestimmt werden.

Für die beiden Enantiomere und das Razemat wurden unterschiedliche Schmelzenthalpien gefunden (Faktor ~ 1,5 (+)- bzw. (-)- zu ($\pm$)).

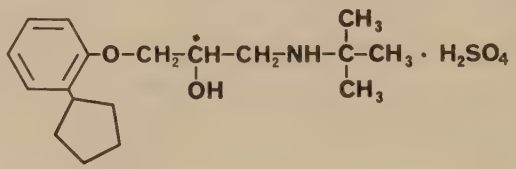
Die Schmelzpunkte der Enantiomeren liegen ~ 31° C niedriger als der Schmelzpunkt des Razemates.

5.1.3. Penbutolol

Als erster Betablocker der Aryloxypropanolamine ist Penbutolol (Betapressin®) als reines linksdrehendes Enantiomer in einer Arzneispezialität enthalten. Auch hier ist das (-)-Isomer pharmakologisch stärker wirksam.

Verwendete Substanzen:
Die Muster waren mit keiner Chargennummer versehen.*

Strukturformel:



$C_{18}H_{29}NO_2 \cdot H_2SO_4$ Mol: 389,4

1-tert.-Butylamino-3-(2-cyclopentyl-phenyloxy)-2-propanol$\cdot H_2SO_4$

Die Konfiguration ist (S)-(-)-, bzw. (R)-(+)- [46].

IR-Spektren:

Die IR-Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich nicht vom Razemat. Die Spektren sind deckungsgleich (Spektren s. 8.3.).

* Fa. Hoechst AG

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:

Die Untersuchungen von Penbutololsulfat erwiesen sich als sehr schwierig, da die Substanz dazu neigt, sich zu zersetzen. Es zeigte sich, daß reproduzierbare, gleiche Ergebnisse nur schwer zu erhalten waren.
Für das "reine" (+)-Penbutolol konnten keine Daten ermittelt werden. Die gelieferte Substanz zeigte eine erhebliche Verunreinigung mit (-)-Penbutolol (Abb. 26).

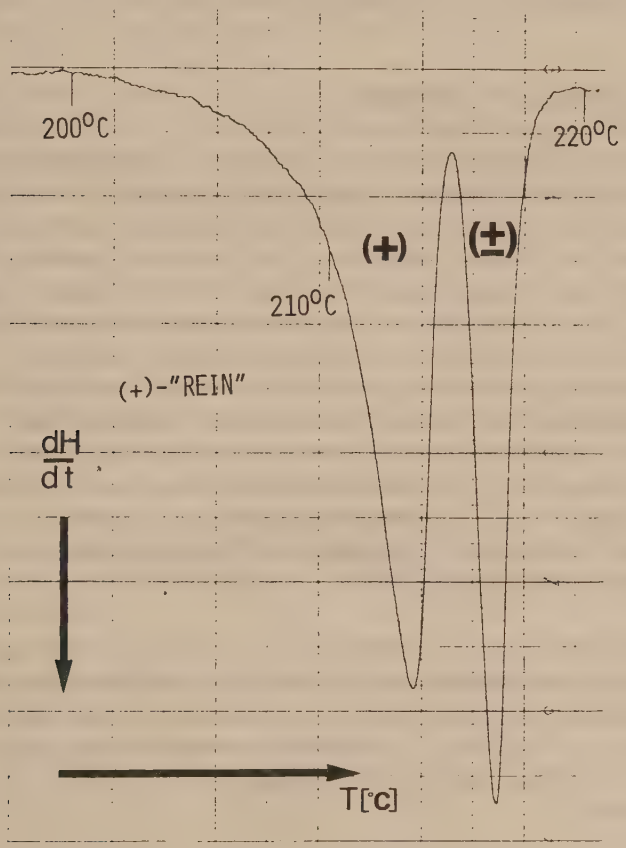


Abb. 26. : Schmelzkurve von (+)-Penbutololsulfat

	T_0[°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol[2)]	ΔT_0[°C]
(±)-Penbutolol-Sulfat	233,78	42,85	1,73	+ 16,97
(-)-Penbutolol-Sulfat	216,81	24,78	0,58	- 16,97

1) Heizrate: 0,8 K min^{-1}
2) Faktor : (±)/(-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Purity-Programm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind unter 8.3. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Zur Bestimmung der optischen Reinheit des stark verunreinigten (R)-Penbutolols wurden folgende Mischungen hergestellt: Die (-)-Form wurde mit 20 und 30 % der (+)-Form versetzt. Hierzu wurde (-) -Penbutolol mit Razemat vermischt. Zum Vergleich wurde (-)-Penbutolol mit dem verunreinigten (+)-Penbutolol vermischt. Die Erhöhung des 2. Schmelzpeaks und die Erniedrigung des ersten Schmelzpeaks zeigt deutlich die erhöhte Zumischung an (±)- durch das bereits verunreinigte (+)-Penbutolols an. Eine genaue Bestimmung über das Phasendiagramm wurde nicht durchgeführt, da eine exakte quantitative Bestimmung der optischen Reinheit in diesen Bereichen ohne praktische Bedeutung ist. Die optische Reinheit des (+)-Penbutolols dürfte $<$40 % sein, d.h. mehr als 60 % (-)-Penbutolol ist noch im (+)-Penbutolol enthalten. Schmelzkurven s. 8.3. .

Zur Bestimmung der optischen Reinheit des (-)-Penbutolols wurden folgende Mischungen hergestellt: 5 % und 0,5 % des rechtsdrehenden Enantiomeren im linksdrehenden Enantiomeren. Hierzu wurde (-)-Penbutolol mit 10 % bzw. 1 % Penbutolol-Razemat versetzt. Ausgewertet wurde über das Purity-Programm bei 0,8 K und 2 K min^{-1} Heizrate.

Ergebnisse über das Purity-Programm:

Verwendet wurden nur die Werte, die mit einer Heizrate 2 K min^{-1} erhalten wurden. Die Schmelzkurven mit 0,8 K min^{-1} aufgenommen, wurden vom Rechner nicht ausgewertet. Bei höherer Heizrate wurde wegen Zersetzung die Basislinie nicht gehalten.

	T_0[°C]	Mol%	Faktor: PH x PB
(-)-Penbutolol	217,64	97,11	1
0,5 % (+)- "	217,60	97,00	1
5 % (+)- "	217,58	93,71	0,7

Der Schmelzpunkt zeigt keinen Einfluß im Bereich 5 % (+) und 0,5 % (+). Lediglich die 5 % (+)-Probe zeigt noch eine Veränderung im Faktor Peakhöhe x Peakbreite (PH x PB). Teilflächenintegrationen wurden nicht durchgeführt, da die Substanz im Schmelzbereich sich zu zersetzen beginnt.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die Bestimmung der optischen Reinheit ist wegen der im Schmelzbereich zersetzlichen Substanz nur schwer möglich. Die Grenze der Empfindlichkeit dürfte bei $\geq$ 0,5 % des entsprechenden Enantiomeren liegen.

Der große Unterschied der Schmelzenthalpien zwischen Razemat und dem (-)-Enantiomer sollte wegen der Zersetzung vorsichtig betrachtet werden.

Die Schmelzpunkte der Enantiomeren liegen $\sim$ 17°C niedriger als der Schmelzpunkt des Razemats.

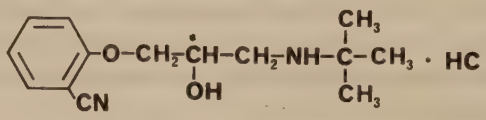
5.1.4. Bunitrolol

Als typischer Betablocker des Aryloxy-Typs ist Bunitrolol in Stresson® im Handel.

Verwendete Substanzen:

(±) - Bunitrolol·HCl Ch.-B.: 318135*
(+) - Bunitrolol·HCl Ch.-B.: 1
(-) - Bunitrolol·HCl Ch.-B.: 1

Strukturformel:



$C_{14}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$ Mol: 284,8

1-tert.-Butylamino-3-(2-cyano-phenyloxy)-2-propanol·HCl .

Die Konfiguration ist nicht beschrieben.

IR-Spektren:
Die IR-Spektren der beiden Enantiomere unterscheiden sich wesentlich vom Spektrum des Razemats (Spektren unter 8.4.).
Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1)]

	T_O[°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol[2)]	Δ T_O[°C]
(±) - Bunitrolol·HCl	163,14	37,21	1	- 20,86
(+) - Bunitrolol·HCl	184,02	37,21	1	+ 20,88
(-) - Bunitrolol·HCl	183,98	36,81	1	+ 20,84

1) Heizrate: 2 K min^{-1} 2) Faktor: (±)/(+) bzw. (-)

* Fa. Boehringer, Ingelheim

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Purity-Programm ermittelt. Die dazugehörigen Schmelzkurven sind unter 8.4. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Die Reinsubstanzen ergaben über das Purity-Programm folgende Ergebnisse in Mol %.

	Heizrate / min	
	0,8 K	2 K
(±) - Bunitrolol·HCl	99,41	99,25
(+) - Bunitrolol·HCl	96,74	96,58
(-) - Bunitrolol·HCl	97,08	96,93

Die Schmelzkurven des Razemates sowie das Ergebnis der Reinheit in Mol % deuten auf eine reine Substanz. Dagegen zeigen die Schmelzkurven der beiden Enantiomeren einen deutlich ansteigenden Schmelzbeginn, und die Mol % der Reinheit liegen bereits außerhalb des Van't Hoff'schen Bereiches. Die Reinheitsplots der beiden Enantiomeren siehe Abb. 27.

Zur weiteren Eingrenzung wurden folgende Mischungen hergestellt: 10 %, 1 % und 0;1 % des (+)-Enantiomeren mit dem linksdrehenden Enantiomeren vermischt.

Hierzu wurde (-)-Bunitrolol·HCl mit 20 % Bunitrolol HCl Razemat vermischt. Die weiteren Mischungen wurden durch Vermischen aus (-)- mit je 10 % der jeweils bereits hergestellten höheren Konzentration hergestellt.

Ausgewertet wurde über das Purity-Programm.

Die mit 10 % (+)-Bunitrolol versetzte Probe des reinen (-)-Bunitrolol (Abb. 28) zeigt bereits deutlich den etwas erniedrigten Schmelzpeak des Razemates bei ca. 161 °C und den Schmelzpeak von (-)-Bunitrolol bei ca. 179 °C. Die mit 1 % (+)- und mit 0,1 % (+)-Bunitrolol versetzten Proben ergaben folgende Ergebnisse (Tab.). Bei diesen beiden Proben konnte kein Schmelzpeak des Razemates erkannt werden.

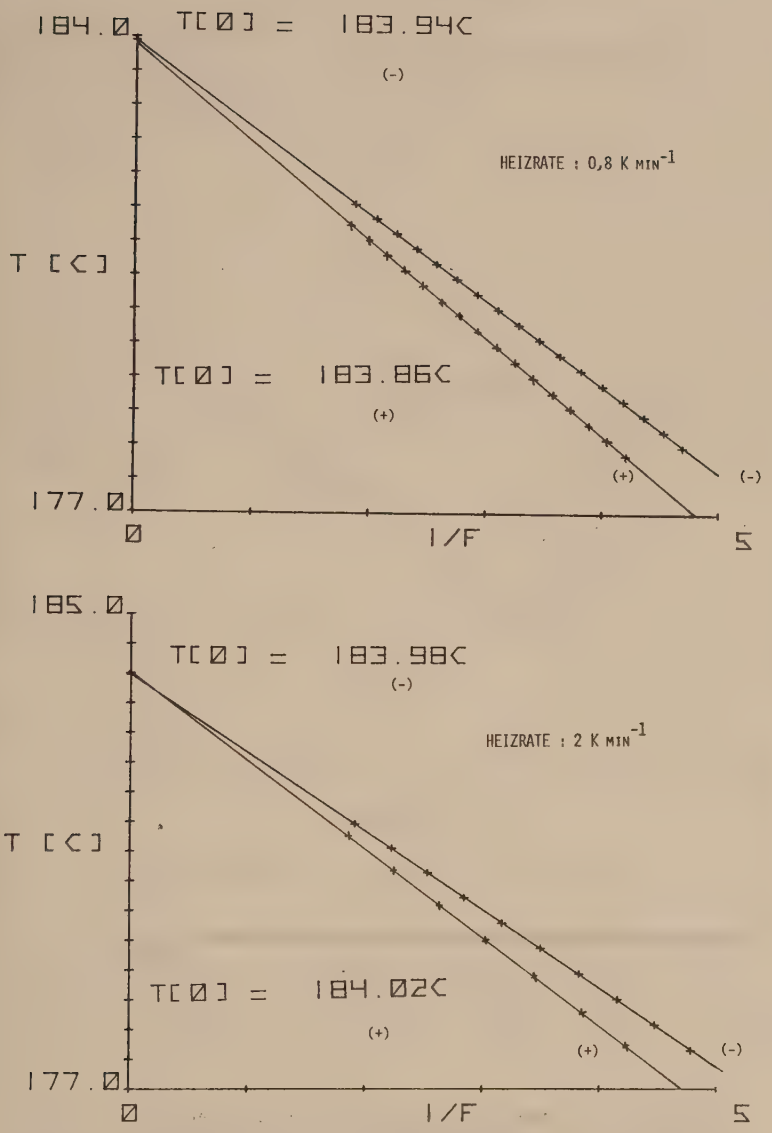


Abb. 27. : Reinheitsplot der beiden Bunitrolol Enantiomere

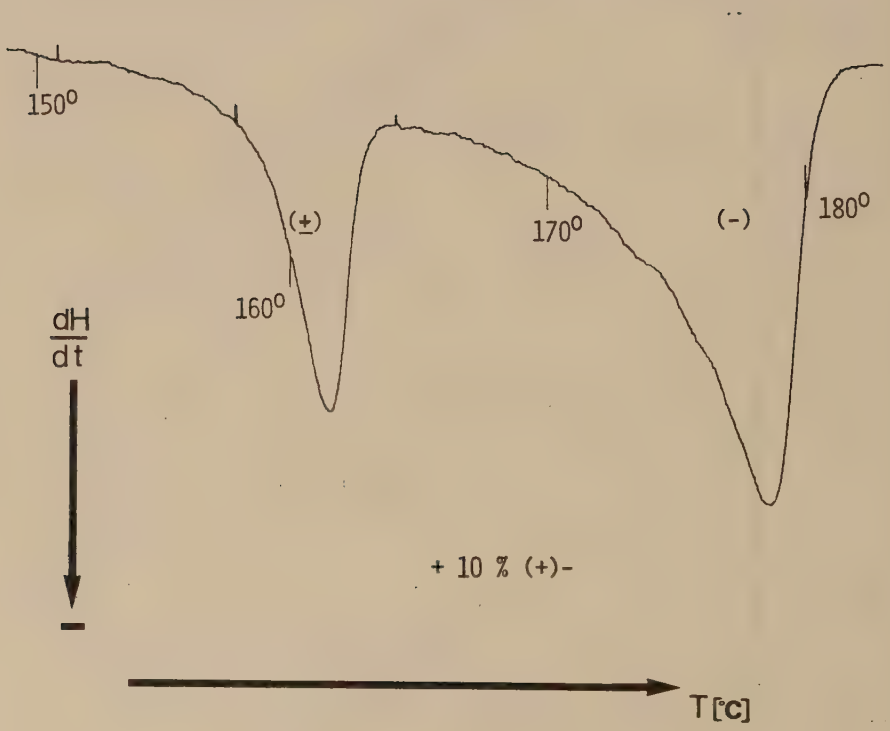


Abb. 28. : Schmelzkurve des mit 10 % (+)- versetzten (-)-Enantiomeren. Es wurde die reine (-)-Substanz mit der entsprechenden Menge Razemat vermischt.

	Reinheit:		
(-)-rein	96,9 %	= 3,1 %	(+)-Verunreinigung
0,1 % (+)-	96,8 %	= 3,2 %	"
1 % (+)-	95,1 %	= 4,9 %	"

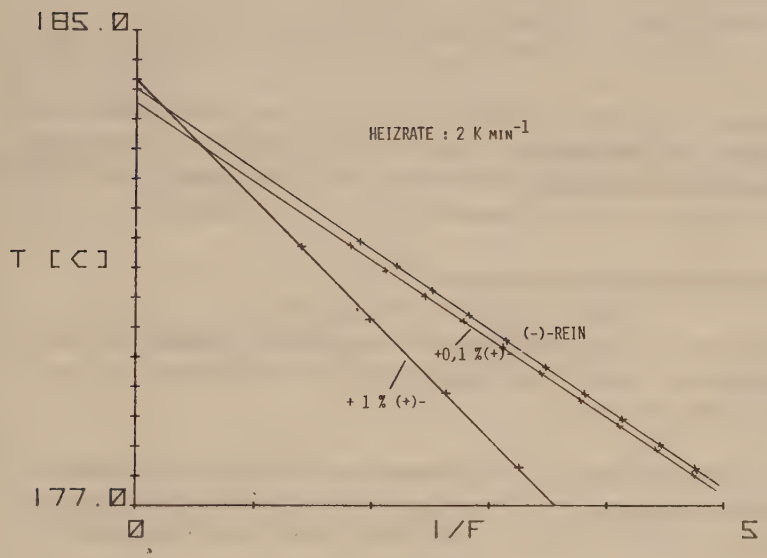


Abb. 29. : Reinheitsplot der Konzentrationsreihe.

Bei einer angenommenen Ausgangsverunreinigung des reinen (-)-Bunitrolols von 3,1 % (+), ergab eine 10 %ige Zumischung von (+)-Bunitrolol einen deutlichen Peak des Razemates. Für die weiteren Zumischungen kann folgende Tabelle aufgestellt werden:

(-)-rein + 10 % (+)-Buni	≙ 10 % (+)-
(-)-rein + 10 % der 10 %igen (+)-Substanz	≙ 1 % (+)-
(-)-rein + 10 % der 1 %igen (+)-Substanz	≙ 0,1 % (+)-

Folgende Meßwerte wurden erhalten:

	Mol %	T_0 °C	(+)-Gehalt ist	soll
(-)-rein :	96,9	183,98	3,1 %	
10 % (+)-:	n.d.	n.d.	13,1 %	
1 % (+)-:	95,1	184,17	4,9 % (3,1 % + 1,3 %)	4,4 %
0,1% (+)-:	96,8	183,77	3,2 % (3,1 % + 0,44%)	3,54 %

Der Gehalt an (+)-Bunitrolol im reinen (-)-Bunitrolol deckt sich fast genau mit dem Gehalt in der 0,1 % (+)-Substanz. Dies zeigt sehr anschaulich auch der Plot (Abb. 29). Die Gerade von (-)-rein deckt sich fast mit der Geraden der 0,1 % (+)-Substanz.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit der beiden Enantiomeren scheint nur ca. 97 %ig zu sin. Eine 1 %ige Zumischung der "Reinsubstanz" kann noch erkannt werden.

Für die Enantiomeren und das Razemat werden gleiche Schmelzenthalpien gefunden. Die Schmelzpunkte der beiden Enantiomeren liegen um ~ 21 °C höher als der Schmelzpunkt des Razemates.

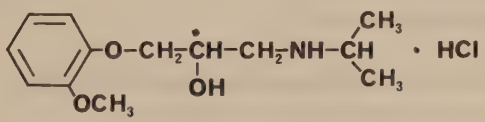
5.1.5. Moprolol

Moprolol ist ebenfalls ein typischer Betablocker des Aryloxy-propanolamin-Typs. In Omeral® als Arzneimittel nicht mehr im Handel.

Verwendete Substanzen:

(±) - Moprolol·HCL	Ch.-B.: 80201/1 *
(+) - Moprolol·HCl	Ch.-B.: 2/80
(-) - Moprolol·HCl	Ch.-B.: 90902/1

Strukturformel:



$C_{13}H_{21}NO_3 \cdot HCl$ Mol: 275,8

1-Isopropylamino-3-(2-methoxy-phenyloxy)-2-propanol·HCl.

Die Konfiguration ist nicht beschrieben.

IR-Spektren:

Die identischen IR-Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich deutlich von dem Spektrum des Razemats (Spektren s. 8.5.).

* Fa. Simes (Italien)

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1)]

	T_{0}[°C]	KJ/Mol	ΔKJ/Mol[2)]	ΔT_{0}[°C]
(±) - Moprolol·HCl	115,64	33,56	1,14	- 7,65
(+) - Moprolol·HCl	123,53	29,39	0,88	+ 7,9
(-) - Moprolol·HCl	123,01	29,63	0,88	+ 7,4

1) Heizrate: 0,8 K min^{-1}
2) Faktor: (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheits-Programm ermittelt. Die dazugehörigen Schmelzkurven sind unter 8.5. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Schon die beiden reinen Enantiomeren zeigen deutliche Unterschiede mit dem Reinheitsprogramm in Mol %:

	0,8 K-	2 K min^{-1}
(+)-Moprolol·HCl	99,55 %	99,56 %
(-)-Moprolol·HCl	99,10 %	99,03 %
	Δ 0,45 %	Δ0,53 %

Diese Reinheitsunterschiede werden auch deutlich durch den Verlauf der Schmelzkurven (8.5.) und im Vergleich der Reinheitsplots gezeigt (Abb. 30.).

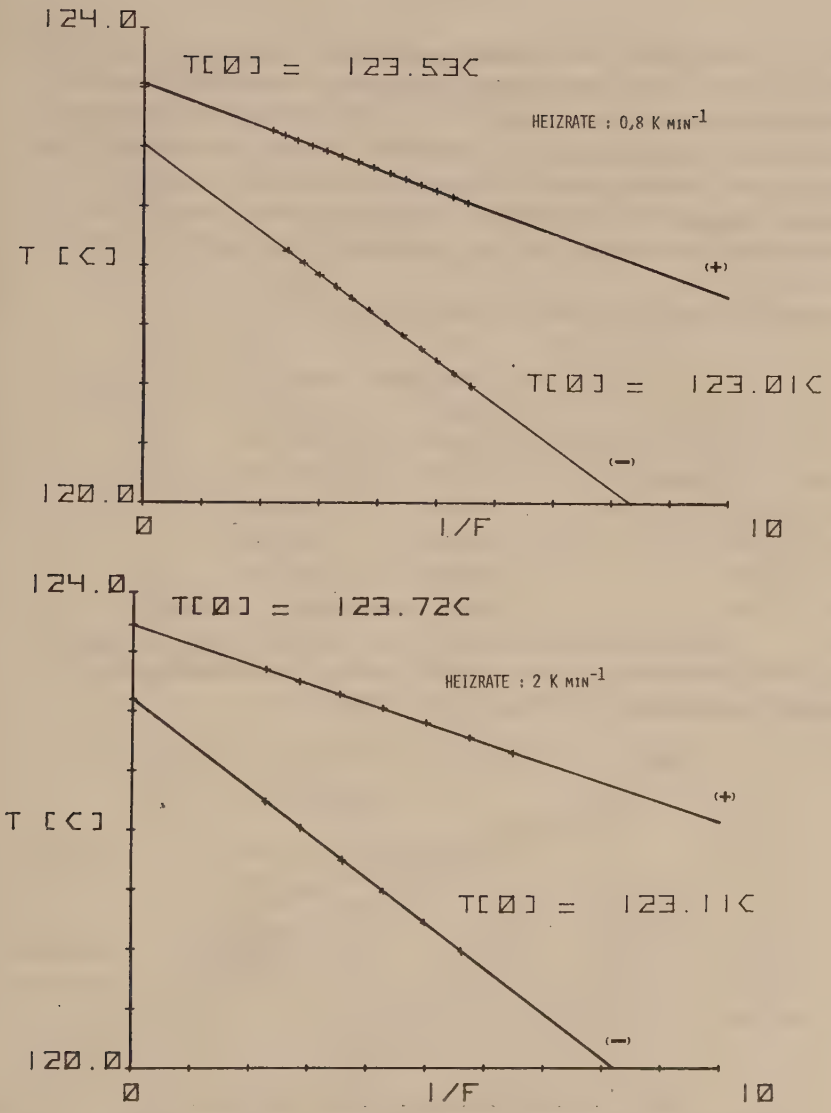


Abb. 30. : Vergleich der Reinheit der beiden Enantiomere mit der Teilflächenintegration (1/F)

Für die Herstellung der Verdünnungskonzentration wurde die reine (+)-Substanz, sowie das Razemat verwendet. Es wurden folgende Mischungen hergestellt: 10 %, 1 %, 0,1 % und 0,01 %ige (-)-Konzentrationen. Die Herstellung erfolgte , indem (+)-Moprolol mit je 10 % der jeweils höheren Konzentration versetzt wurden.
Die Auswertung erfolgte über das Purity-Programm und mit der Teilflächenintegration bei den Heizraten 0,8 K- und 2 K min^{-1}.

Ergebnisse über Purity-Programm in Mol %:

	Heizrate / min	
	0,8 K	2 K
(+)- Moprolol·HCl	99,55	99,56
0,01 % (-)- "	99,42	99,51
0,1 % (-)- "	99,26	99,20
1 % (-)- "	98,59	98,55
10 % (-)- "	nicht auswertbar (2 Peaks)	

Die Teilflächenintegrationen (1/F) zeigen das Ergebnis des Reinheitsprogramms sehr anschaulich (Abb. 31).

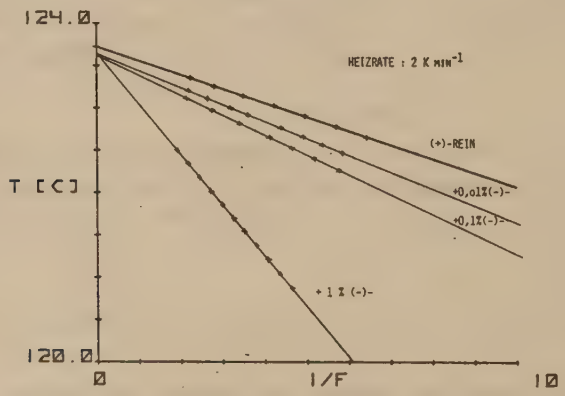


Abb. 31. : Teilflächenintegrationen (1/F) der Konzentrationsreihe , Heizrate : 2 K min^{-1}

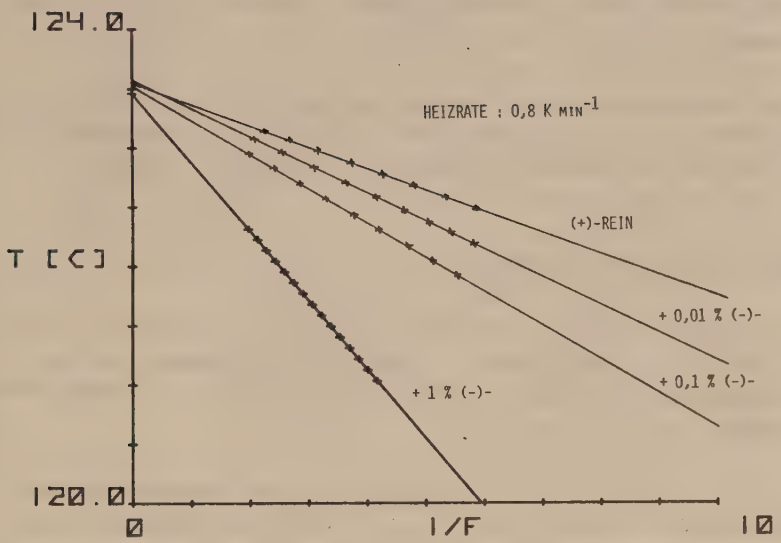


Abb. 31. : Teilflächenintegration (1/F) der Konzentrationsreihe, Heizrate: o,8 K min $^{-1}$

Vergleich der gemessenen Mol %-Werte:

Verdünnung	(+) rein	(-)-Gehalt Soll	Gefunden (2 K min^{-1})
+ 10 % (-)-	0,4 % (-)	+ 10 % (-)	10,4 %	nicht auswertbar
+ 1 % (-)-	0,4 % (-)	+ 1,04 % (-)	1,44 %	1,45 %
+ 0,1 % (-)-	0,4 % (-)	+ 0,14 % (-)	0,54 %	0,80 %
+ 0,01 % (-)-	0,4 % (-)	+ 0,05 % (-)	0,45 %	0,49 %

Die Übereinstimmung der gefundenen Werte mit den Soll-Werten kann als ausgezeichnet bezeichnet werden.

Die mit 10 % (-)-Moprolol versetzten Proben konnten mit dem Programm nicht ausgewertet werden, da der Schmelzpeak des Razemates auftrat. An dieser Probe konnte sehr anschaulich der Einfluß der Heizrate auf die Auftrennung der beiden Schmelzpeaks (Enantiomer und Razemat) gezeigt werden (Abb. 32).

Bei der Auswertung höherer Verunreinigungen des entsprechenden Enantiomeren würde die Heizrate mit 2 K min^{-1} am günstigsten sein. Für geringe Verunreinigungen $\leq$ 5 % bietet sich dagegen 2 K- und 0,8 K min^{-1} an.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit der beiden Enantiomeren unterscheidet sich deutlich. Das (+)-Enantiomere ist um ca. 0,6 % reiner als das (-)-Enantiomere. Die Empfindlichkeit der Bestimmung für diese Enantiomeren liegt bei 0,1 %.

Die Schmelzenthalpien der Enantiomeren und des Razemates unterscheiden sich nur wenig (Faktor 1,14). Der Schmelzpunkt des reineren (+)-Enantiomeren liegt um 7,9 °C höher als der des Razemates.

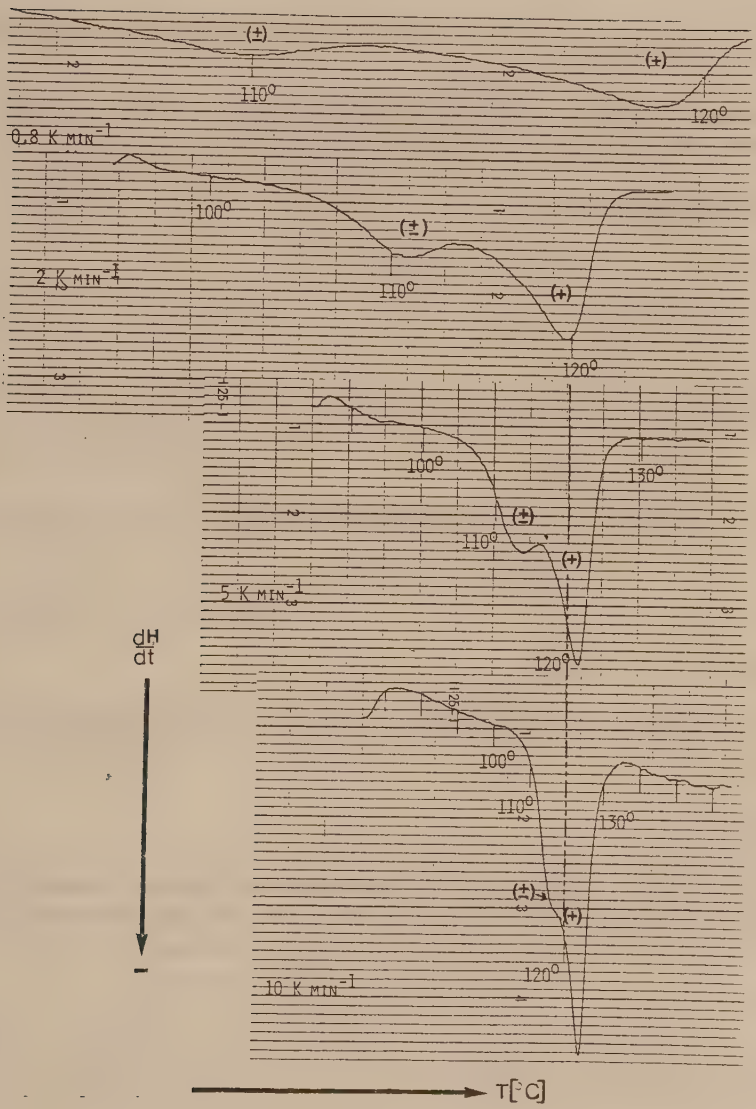


Abb. 32. : Einfluß der Heizrate auf die Nachweisempfindlichkeit.

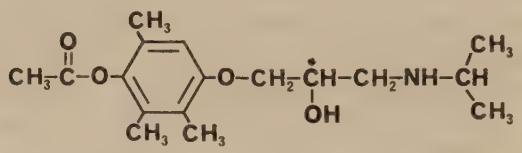
5.1.6. Metipranolol

Metipranolol gehört zu den typichen Betablockern der Aryloxypropanolamine. Als Disorat® im Handel erhältlich.

Verwendete Substanzen:

(±) - Metipranolol Ch.-B.: 427386*
(+) - Metipranolol Ch.-B.: -
(-) - Metipranolol Ch.-B.: -

Strukturformel:



$C_{17}H_{27}NO_4$ Mol: 309,4

1-Isopropylamino-3-(4-acetoxy-2,3,5-trimethylphenyloxy)-2-propanol.

IR-Spektren:

Die identischen IR-Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich nur in wenigen Banden vom Spektrum des Razemates (Spektren s. 8.6.).

* Fa. Boehringer, Mannheim

Differentialthermoanalytische Ergebnisse[1]:

	T_O[°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol[2]	ΔT_O[°C]
(±)-Metipranolol	109,72	52,24	1	- 5,4
(+)-Metipranolol	115,34	52,29	1	+ 5,6
(-)-Metipranolol	114,97	50,88	1	+ 5,3

[1] Heizrate: 0,8 K min^{-1}
[2] Faktor: (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheits-Programm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind im Abschnitt 8.6. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Die Reinsubstanzen der Enantiomere ergaben mit dem Reinheitsprogramm folgende Ergebnisse:

	0,8 K-	2 K min^{-1}
(+)-Metipranolol	97,97 %	98,15 %
(-)-Metipranolol	97,54 %	97,78 %
	Δ 0,43 %	Δ 0,37 %

Ein Vergleich der Reinheitsplots (Abb. 33) zeigt, daß die Unterschiede in der optischen Reinheit der beiden Enantiomeren gering ist. Die rechnergesteuerte Auswertung ergibt für beide Substanzen 98 %. Für die Herstellung der Verdünnungskonzentrationen wurde die reine (+)-Substanz sowie das Razemat verwendet. Es wurden folgende Mischungen hergestellt: 10 %, 5 %, 1 % , 0,1 % und 0,01 %ige (-)-Konzentrationen. Die Herstellung der 10 %igen (+)-Substanz erfolgte , indem (+)-Metipranolol mit 20 % Razemat verrieben wurden. Die folgenden Konzentrationen wurden mit 10 % der jeweils höheren Konzentration versetzt. Die Auswertung erfolgte über das Purity-Programm und jeweils mit der Teilflächenintegration bei den Heizraten 0,8 K- und 2 K min^{-1}.

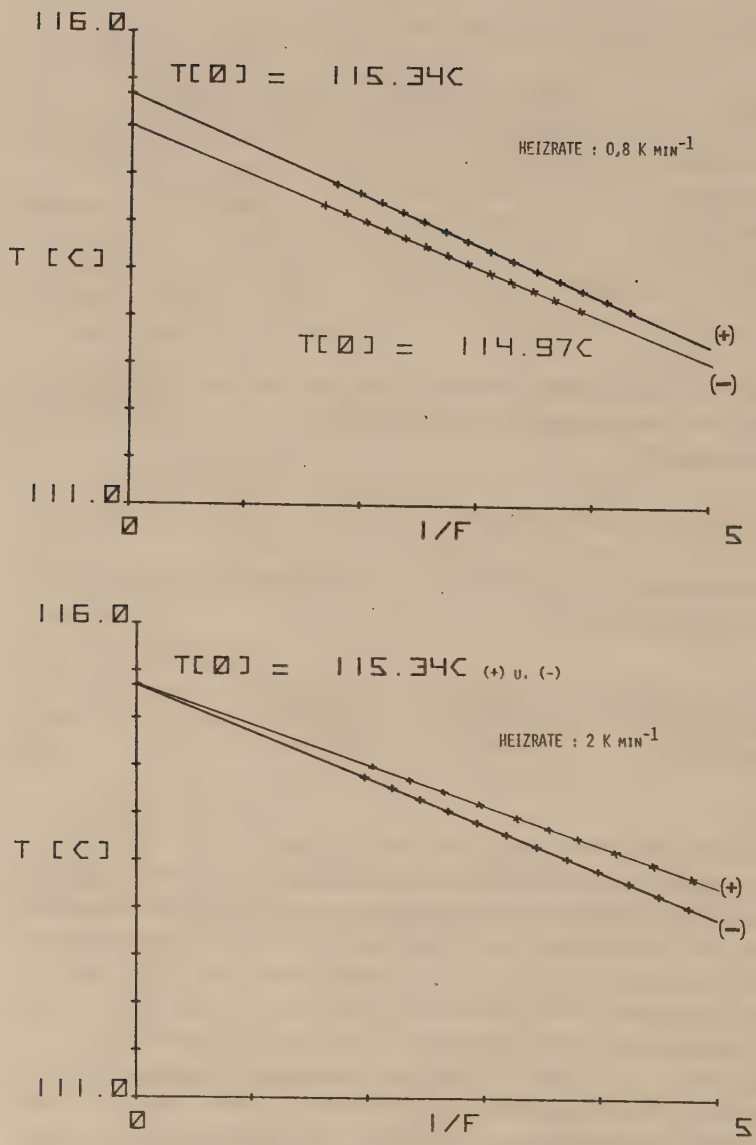


Abb. 33. : Vergleich der Reinheit der beiden Enantiomere mit der Teilflächenintegration (1/F)

Ergebnisse über das Purity-Programm in Mol %:

	Heizrate / min	
	0,8 K	2 K
(+)- Metipranolol	97,97	98,15
0,01 % (-)- "	97,83	98,29
0,1 % (-)- "	97,78	98,09
1 % (-)- "	96,89	96,94
5 % (-)- "	nicht auswertbar (2 Peaks)	
10 % (-)- "	nicht auswertbar (2 Peaks)	

Bei der 10- und 5 %igen Zumischung des (-)-Enantiomer kann bereits der Schmelzpeak des Razemates aufgezeichnet werden. Die Schmelzkurven, die mit einer Heizrate von 0,8 K min^{-1} aufgezeichnet werden, zeigen deutlich die stark verlangsamten Anstiege der Schmelzpeaks des (+)-Enantiomeren. Die Schmelzpunkte sind um ~3 °C erniedrigt (Abb. 34).

Vergleich der Ergebnisse der Verdünnungsreihe mit den gefundenen Mol %-Werten:

Verdünnung	(+)-rein	(-)-	(-)-Gehalt soll	gefunden 0,8K	gefunden 2 K
+ 10 % (-)-	2 % (-)-	+ 10 % (-)-	12 %	nicht auswertbar	
+ 5 % (-)-	2 % (-)-	+ 5 % (-)-	7 %	"	
+ 1 % (-)-	2 % (-)-	+ 1,2 % (-)-	3,2 %	3,11 %	3,06 %
+ 0,1 % (-)-	2 % (-)-	+ 0,32 % (-)-	2,32 %	2,22 %	1,91 %
+ 0,01 % (-)-	2 % (-)-	+ 0,23 % (-)-	2,23 %	2,07 %	1,71 %

Die Übereinstimmung der gefundenen Werte bei einer Heizrate von 0,8 K min^{-1} kann als sehr gut bezeichnet werden. Bei einer Heizrate von 2 K min^{-1} liegen die Werte um 0,3 % niedriger. Die Reinheitsplots (Abb. 35) belegen das Ergebnis graphisch. Als Erfassungsgrenze ist die 0,1 %ige Verdünnung anzusehen.

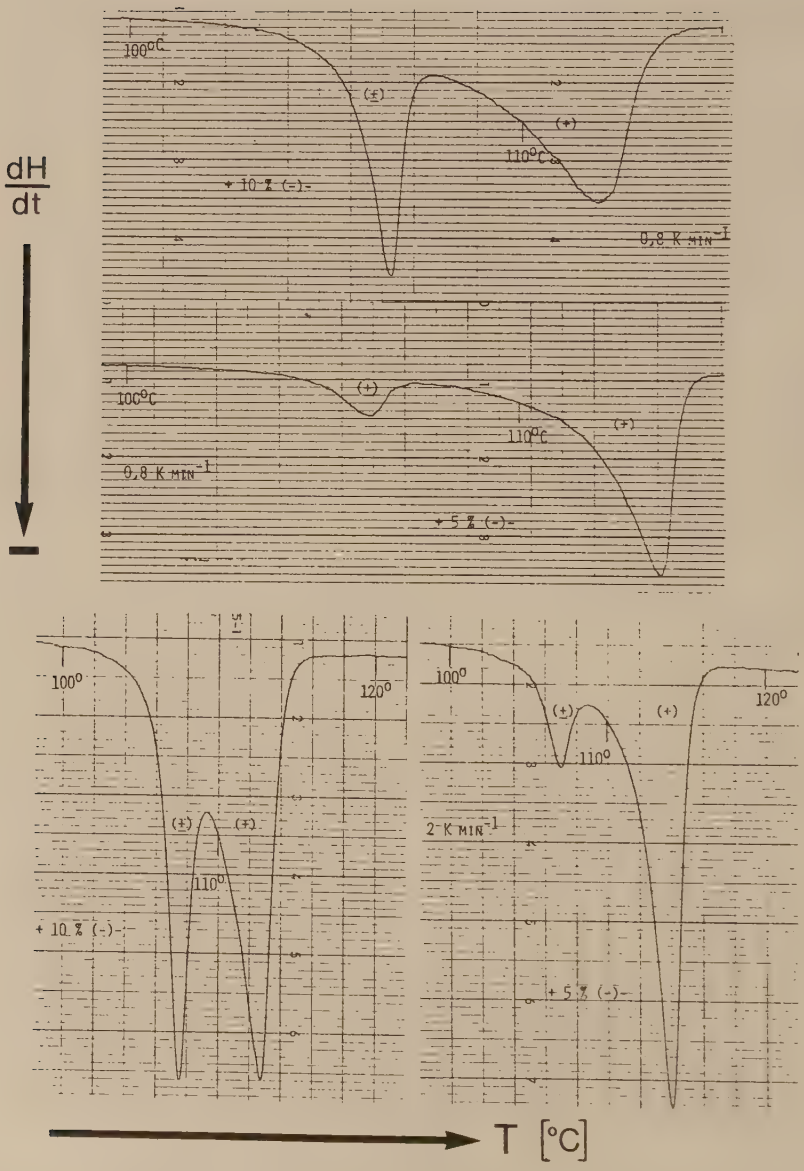


Abb. 34: Schmelzkurven der mit 10 und 5% (-)- versetzten Probe, Heizrate: 0,8 - und 2 K min^{-1}

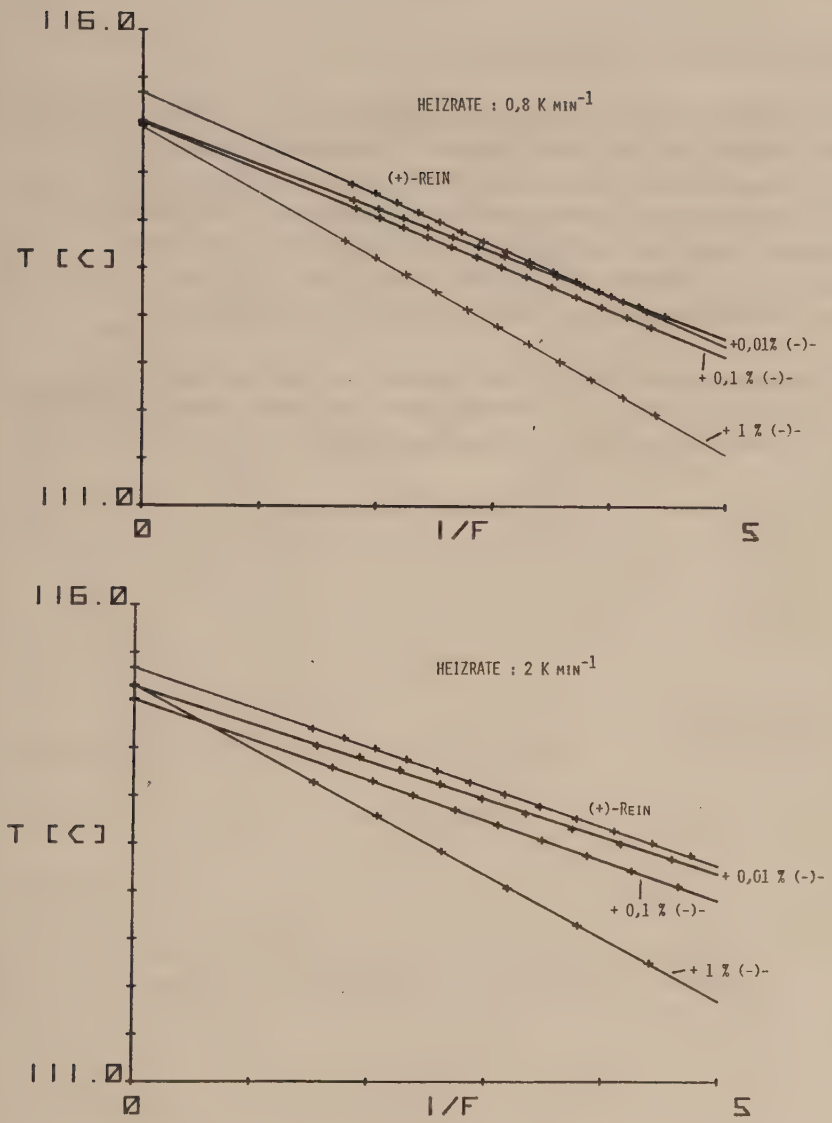


Abb. 35. : Reinheitsplots der Teilflächenintegrationen (1/F) der Konzentrationsreihe, Heizrate 0,8 - und 2 K min^{-1}

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit der beiden Enantiomeren unterscheidet sich nicht wesentlich und wurde mit ~ 98 % bestimmt. Da bereits ~ 2 % des entsprechenden Enantiomer als Verunreinigung vorliegt, zeigt die 5 %ige-Substanz schon einen entsprechenden Schmelzpeak des Razemats. Auch ist auffallend, daß schon mit der 0,1 %igen Substanz die Erfassungsgrenze erreicht wurde. Dies deutet auf einen entsprechend hohen Ausgangsanteil vom Razemat hin.

Die Schmelzenthalpien der Enantiomeren und des Razemats unterscheiden sich nicht. Die Schmelzpunkte der Enantiomeren liegen um 5,5 °C über dem Schmelzpunkt des Razemats.

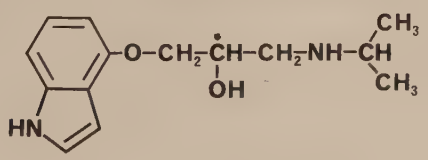
5.1.7. Pindolol

Dieser Betablocker vom Aryloxypropanolamin-Typ ist in Visken® im Handel.

Verwendete Substanzen:

(±) - Pindolol Ch.-B.: 220*
(+) - Pindolol Ch.-B.: -
(-) - Pindolol Ch.-B.: -

Strukturformel:



$C_{14}H_{20}N_2O_2$ Mol: 248,8

1-Isopropylamino-3-(4-indolyloxy)-2-propanol

Die Konfiguration ist nicht beschrieben.

IR-Spektren:

Die identischen Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich nicht wesentlich von dem Spektrum des Razemats (Spektren s. 8.7.).

* Fa. Sandoz AG

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1)]

	T_O[°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol[2)]	ΔT_O[°C]
(±)-Pindolol	169,98	58,23	2	+ 76,2
(+)-Pindolol	93,82	28,86	0,5	- 76,2
(-)-Pindolol		nicht auswertbar		

1) Heizrate: 0,8 K min^{-1}
2) Faktor: (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheitsprogramm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind im Abschnitt 8.7. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Bei beiden Enantiomeren zeigt die Schmelzkurve bei ca. 85° C einen kleinen endothermen Peak. Das (-)-Enantiomer zeigt außerdem bei ~ 166° C einen weiteren Schmelzpeak -hierbei handelt es sich wahrscheinlich um das Razemat- und einen sehr verbreiterten Schmelzvorgang (Abb. 36). Der Schmelzpeak des (-)-Enantiomeren deutet bereits auf eine Verunreinigung mit Razemat hin. So kann diese Probe auch nicht mehr über das Purity-Programm ausgewertet werden.

Ergebnisse mit dem Reinheitsprogramm in Mol %:

	0,8 K-	2 K min^{-1}
(+)-Pindolol	98,63	99,45
(-)-Pindolol	nicht auswertbar	

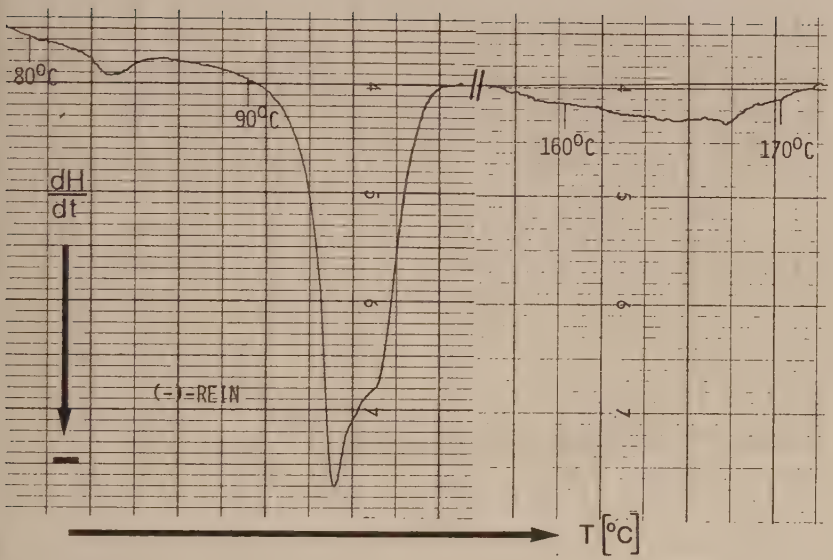


Abb. 36. : Schmelzkurve des reinen (-)-Enantiomeren

Weitere Bestimmungen zum Nachweis der optischen Reinheit konnten wegen Substanzmangel nicht durchgeführt werden. Lediglich ein qualitativer Versuch wurde durchgeführt, indem etwas Razemat dem (+)-Enantiomeren zugesetzt wurde. Der bereits vorhandene Vorpeak bleibt unverändert. Auch der Schmelzpeak des (+)-Enantiomeren zeigt im Anstieg keine erkennbare Veränderung, nur der Schmelzpunkt erhöht sich um ca. 1° C. Dagegen zeigt sich beim Schmelzpunkt des Razemats ein deutlich doppelter Peak (Abb. 37).

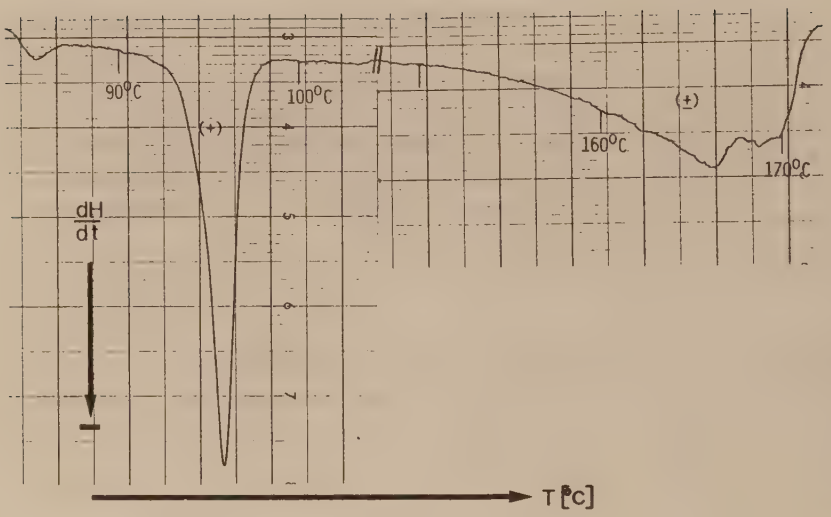


Abb. 37.: Schmelzkurve des reinen (+)-Enantiomeren nach Zusatz von Razemat

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit des (+)-Enantiomeren ist deutlich höher als die des (-)-Enantiomeren. Die Bestimmung der Nachweisempfindlichkeit konnte aus Substanzmangel nicht durchgeführt werden. Bei Pindolol drängt sich allerdings der Vergleich zu Bupranolol auf. Bei Bupranolol wurden ähnliche große Unterschiede der Enantiomeren zum Razemat beim Schmelzpunkt und der Schmelzenthalpie gefunden. Deshalb sollte die Bestimmung der optischen Reinheit entsprechend wie bei Bupranolol möglich sein.

Die Schmelzenthalpien des (+)-Enantiomeren und des Razemates unterscheiden sich um den Faktor 2 sehr deutlich. Der Schmelzpunkt des (+)-Enantiomeren liegt um ca. 76° C niedriger als der des Razemates.

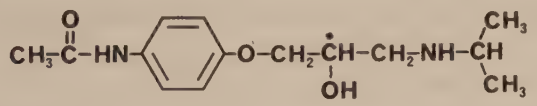
5.1.8. Practolol

Typischer Vertreter der Betablocker vom Aryloxypropanolamin-Typ. Practolol war in der Arzneispezialität Dalzic® im Handel, wurde aber wegen spezifischer Nebenwirkungen zurückgezogen. Kliniken steht dieses Produkt allerdings noch zur Verfügung.

Verwendete Substanzen:

(±) - Practolol Ch.-B.: ADM 16172/73*
(+) - Practolol Ch.-B.: PD/AS 2566/71
(-) - Practolol Ch.-B.: PD/AS 2565/71

Strukturformel:



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ Mol: 266,3

1-Isopropylamino-3-(4-N-acetylamino-phenyloxy)-2-propanol

Die Konfiguration ist nicht beschrieben.

IR-Spektren:

Die identischen Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich wesentlich vom Spektrum des Razemats (Spektren s. 8.8.).

* Fa. ICI-Pharma

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1)]

	T_o [°C]	KJ/Mol	ΔKJ/Mol[2)]	ΔT_o [°C]
(±) - Practolol	142,25	65,42	1,34	+ 5,5
(+) - Practolol	136,25	49,27	0,75	- 6
(-) - Practolol	137,25	48,40	0,74	- 5

1) Heizrate : 2 K min^{-1}
2) Faktor : (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheitsprogramm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind unter 8.8. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Schon bei den Meßkurven fällt der Unterschied zwischen den beiden Enantiomeren auf. Während das (+)-Enantiomer eine symmetrisch gleich ansteigende Kurve ergibt, zeigt sich beim (-)-Enantiomer ein breiter Peak mit Schulter im aufsteigenden Teil. Deutlich sind auch die Temperaturunterschiede zwischen den beiden Enantiomeren. Sowohl mit der Heizrate 2 K/min als auch mit 0,8 K können diese Unterschiede erkannt werden (Abb. 38).

Reinheitsbestimmung der beiden Enantiomeren in Mol%:

Heizrate/min	0,8 K	2 K
(+) - Practolol	98,67	98,99
(-) - Practolol	92,73	93,33

Die Reinheitsplots sind in Abb. 38 wiedergegeben.

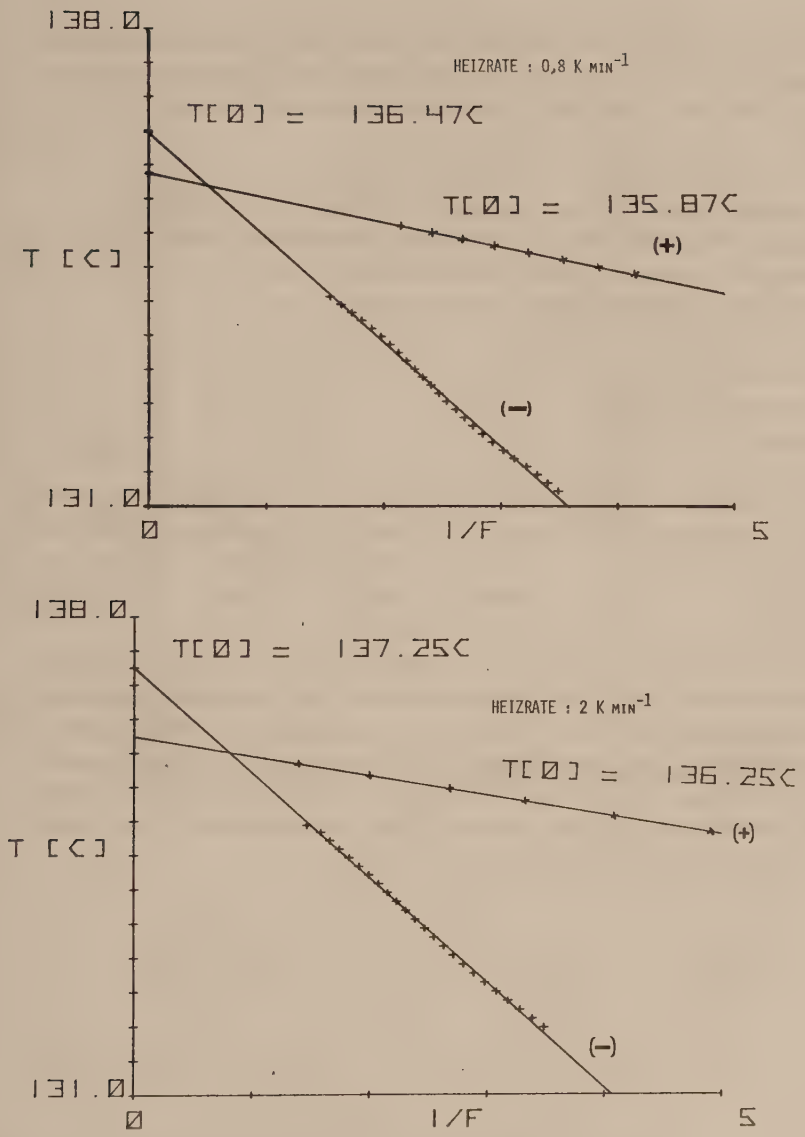


Abb. 38. : Reinheitsplot der beiden reinen Enantiomeren

Für die Herstellung der Verdünnungsreihen wurde das vermutlich reinere (+)-Enantiomere mit Razemat versetzt. Aus Substanzmangel konnten nur die 10 %- und 1 %ige (-)-Verdünnung hergestellt werden.

Bei beiden werden mit den Heizraten 2 K min^{-1} und 0,8 K min^{-1} Schmelzkurven erhalten, die zwar eine erhebliche Schmelzpunktsdepression aufweisen, aber gleichmäßigen Kurvenverlauf zeigen. Es treten keine Schultern bzw. Peakspaltungen auf.

Ergebnisse in Mol % und T_o [°C]:

Heizrate / min	0,8 K	2 K	0,8 K	2 K
	%		°C	
(+) - Practolol	98,67	98,99	135,87	136,25
+ 1 % (-)- "	97,45	97,71	135,52	135,50
+ 10 % (-)- "	98,24	98,39	132,73	132,71

Die Veränderungen in den Schmelzpunkten zeigen die Bildung eines Eutektikums an (Abb. 39). Die Bestimmung der optischen Reinheit dürfte also im Bereich <3 % gut möglich sein. Dies deuten bereits die Ergebnisse mit der 1 %igen (-)-Substanz an. Aus den gefundenen Ergebnissen ist zu schließen, daß das (-)-Enantiomere erhebliche Anteile an Razemat enthält . Die Teilflächenintegrationen (1/F) sind in Abb. 40 dargestellt.

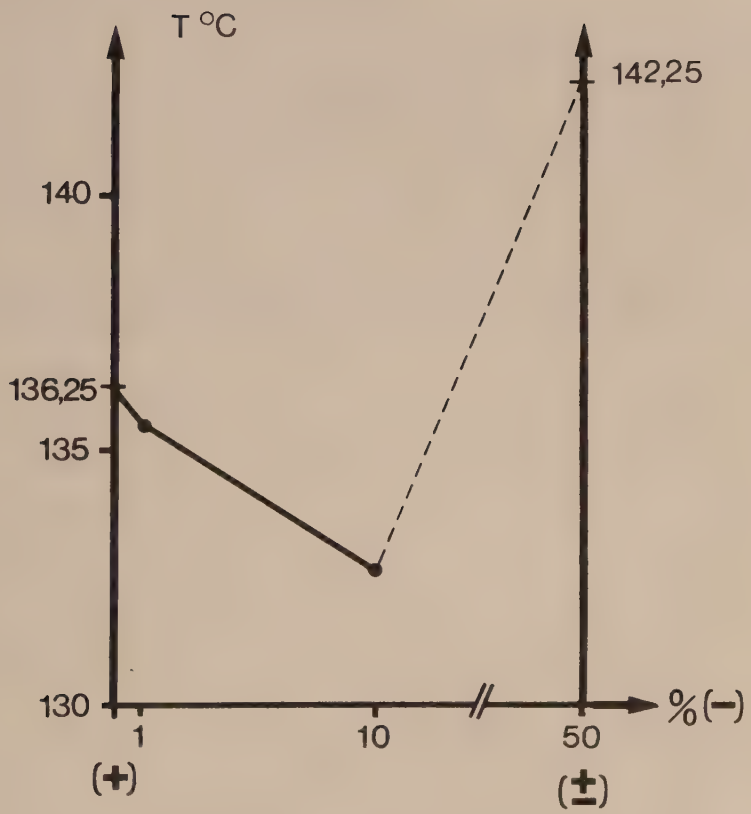


Abb. 39. : Schmelzverhalten des mit 10 % und 1 % (-)- versetztem (+)-Practolol

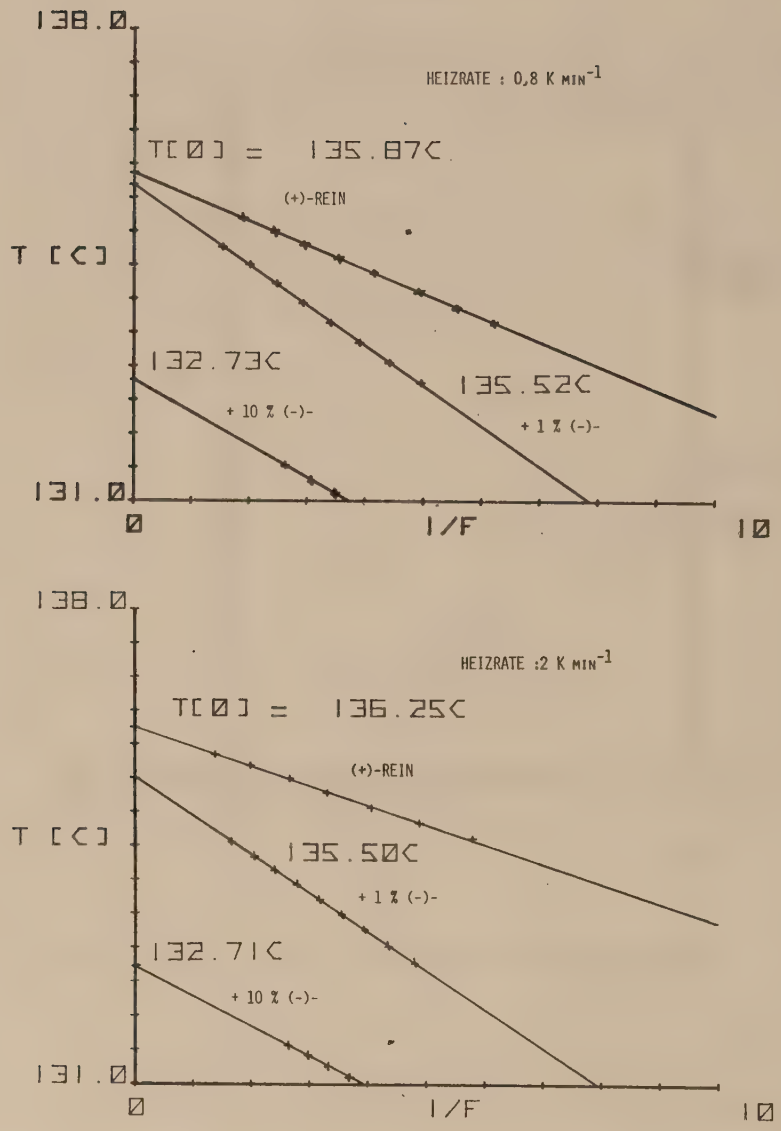


Abb. 40. : Reinheitsplot von (+)- und des mit 10 % und 1 % (-)-versetztem (+)-Practolol

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die beiden Enantiomeren bilden mit dem Razemat ein Eutektikum. Die Bestimmung der optischen Reinheit dürfte im Bereich < 3 % gut möglich sein. Aus Substanzmangel konnte die Empfindlichkeit der DSC-Messung nicht vollständig durchgeführt werden. Das (+)-Enantiomere ist erheblich reiner als das (-)-Enantiomere. Die Reinheit scheint zwischen 99 - 99,5 % zu liegen.

Die Schmelzenthalpien des (+)-Enantiomeren und des Razemats unterscheiden sich mit dem Faktor 1,34. Der Schmelzpunkt des reineren (+)-Enantiomeren liegt um 6°C niedriger als der des Razemats.

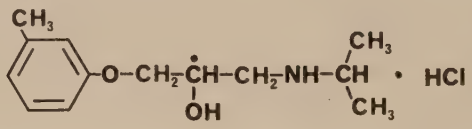
5.1.9. Toliprolol

Als typischer Vertreter der Betablocker des Aryloxy-Typs ist Toliprolol z. B. in Doberol® im Handel.

Verwendete Substanzen:

(±) - Toliprolol·HCl Ch.-B.: KL 565*
(+) - Toliprolol·HCl Ch.-B.: - +
(-) - Toliprolol·HCl Ch.-B.: -

Strukturformel:



$C_{13}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ Mol: 259,8

1-Isopropylamino-3-(3-methyl-phenyloxy)-2-propanol·HCl

Die Konfiguration ist nicht beschrieben.

IR-Spektren:

Die identischen IR-Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich zum Razematspektrum nur bei 3300 cm^{-1} (Spektren s. 8.9.).

* Fa. Sanol Schwarz GmbH
\+ Fa. Boehringer, Ingelheim

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1)]

	T_o [°C]	KJ/Mol	ΔKJ/Mol[2)]	ΔT_o [°C]
(±) - Toliprolol	122,19	34,89	1,05	+ 5,2
(+) - Toliprolol	116,73	32,43	0,93	- 5,4
(-) - Toliprolol	117,18	33,88	0,97	- 5,0

1) Heizrate: 2 K min^{-1}
2) Faktor : (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheitsprogramm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind unter 8.9. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Die beiden Enantiomere zeigen zwar gleichen Schmelzverlauf, unterscheiden sich aber im Schmelzpunkt um 0,45°C. Folgende Meßwerte in Mol % für die beiden Enantiomeren wurden erhalten:

Heizrate / min	0,8 K -	2 K
(+) - Toliprolol·HCl	99,56	99,62
(-) - Toliprolol·HCl	99,50	99,45

Die Reinheitsplots der beiden Enantiomere sind in Abb. 41 wiedergegeben.

Für die Herstellung der Verdünnungsreihen wurde das (-)-Enantiomere mit Razemat vermischt. Es wurden folgende Konzentrationen hergestellt: 10 %-, 1 %- und 0,1 % (+)-Enantiomeres im (-)-Enantiomeren.

Die Auswertung erfolgte über das Purity-Programm, sowie über den Schmelzpunkt T_o.

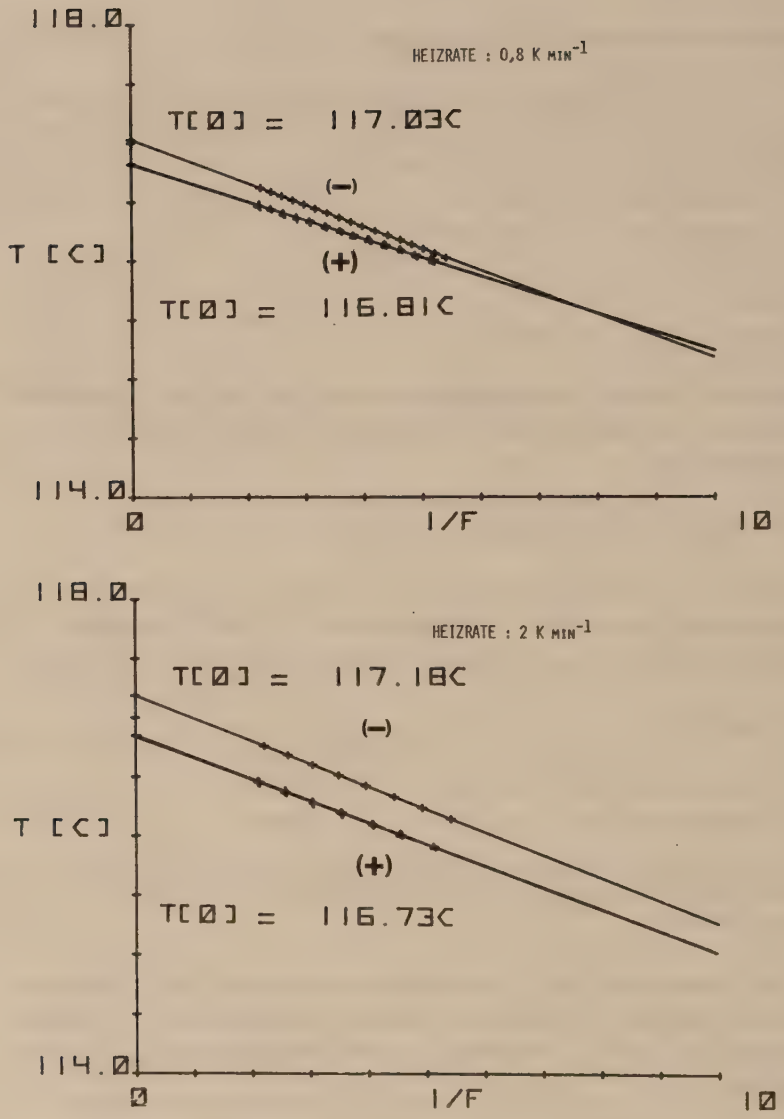


Abb. 41. : Reinheitsplots der beiden reinen Enantiomere

Zur Orientierung wurde halbquantitativ eine kleine Menge (ca. 20 %) Razemat dem (-)-Enantiomeren zugesetzt und gemessen. In der Schmelzkurve (Abb. 42) zeigt sich der Schmelzpeak des (-)-Enantiomeren unverändert etwa gleich der reinen Substanz, sowie der Schmelzpeak des Razemates zu fast unveränderten Schmelzpunkten, nur der Schmelzpunkt des (-)-Enantiomeren ist ∿1,5°C erhöht.

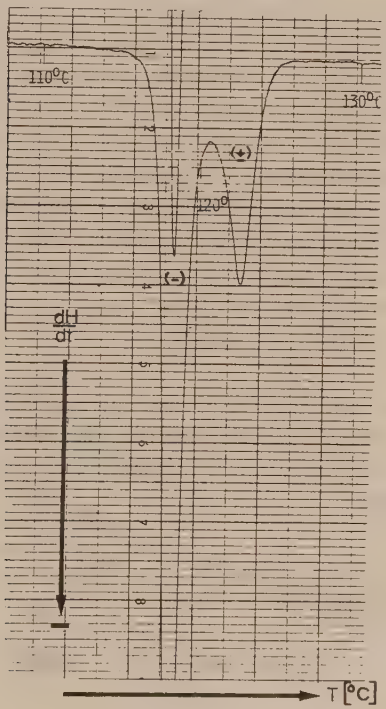


Abb. 42. : Schmelzkurve von (-)-Toliprolol nach Zusatz von ca. 20 % Razemat

Die Vedünnungsreihen ergaben folgende Ergebnisse für Mol % und T_o in [°C].

Heizrate / min	0,8 K	2 K	0,8 K	2 K
	%		°C	
(-)- Toliprolol	99,50	99,45	117,03	117,18
+ 0,1 % (+)- "	99,25	99,36	117,01	117,15
+ 1 % (+)- "	99,41	99,31	117,16	117,37
+ 10 % (+)- "	99,11	99,11	117,98	118,28

Aus den Schmelzpunkten der Verdünnungsreihe ist zu erkennen, daß die Enantiomere mit dem Razemat kein Eutektikum bilden und somit über das Reinheitsprogramm keine Auswertung möglich ist (siehe Abb. 43). Dies wird auch durch die gefundenen Mol%-Werte belegt. Lediglich bei den T_o-Werten zeigt sich eine Abhängigkeit. Mit steigender Zumischung erhöht sich auch der Wert für T_o. Bei einer 10 %igen Zumischung des entsprechenden Enantiomeren zeigt sich noch keine Aufspaltung des Schmelzpeaks, d. h.,das Razemat zeigt auch keinen eigenen Schmelzpeak.

Mit zunehmender Zumischung wird eine Peakverbreiterung und eine Peakerniedrigung erkannt. Anhand der Konzentrationsreihe werden bei der Heizrate von 0,8 K min^{-1} diese Daten verglichen (Werte bei gleicher Einwaage).

Heizrate 0,8 K min^{-1}	PH[1)]	PH[1)]
(-)- Toliprolol	13,1	4,4
+ 0,1 % (+) - "	11,0	4,5
+ 1 % (+) - "	11,9	5,2
+ 10 % (+) - "	8,6	5,8

1) in cm

Die gefundenen Werte für Peakhöhe (PH) und Peakbreite (PB) verhalten sich zwar wie für die DSC zu erwarten, je reiner desto > PH und < PB. Die Unterschiede sind aber für eine reproduzierbare Analyse zu gering, so daß unterhalb der 1 %igen Zumischung die Auswertung nicht möglich ist.

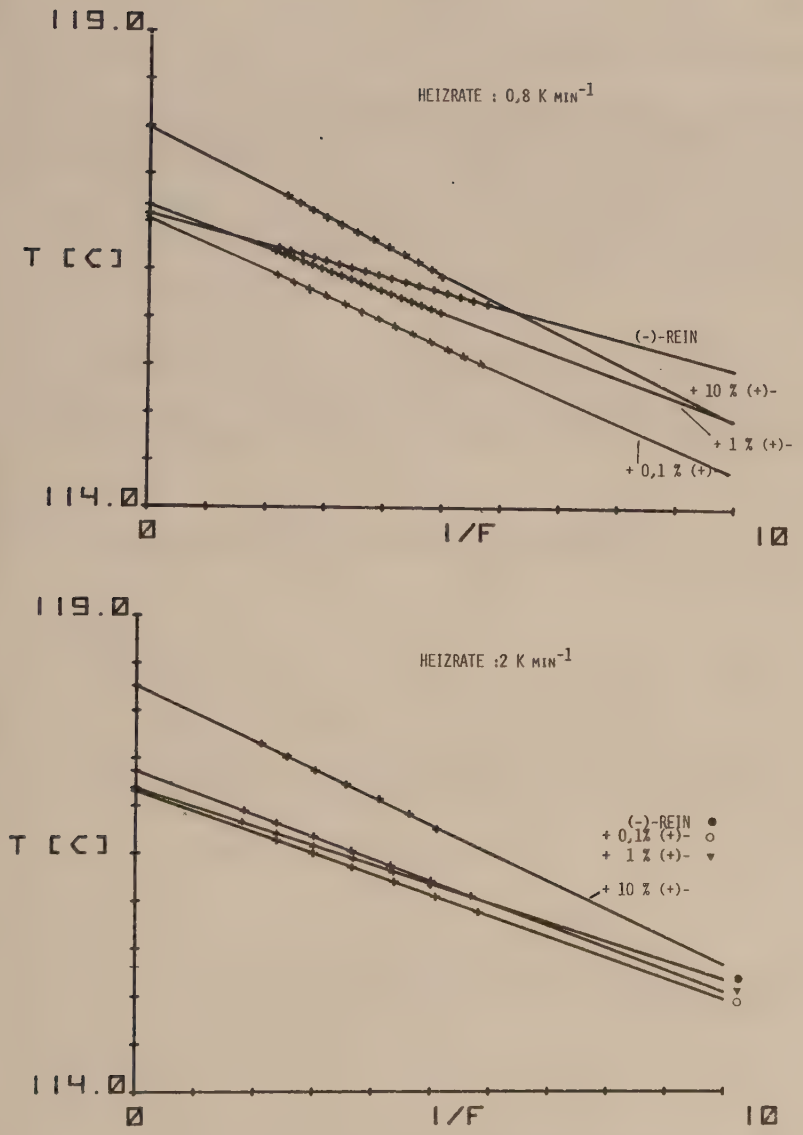


Abb. 43. : Reinheitsplots der Vedünnungsreihe im Vergleich zum reinen (-)-Toliprolol

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die beiden Enantiomeren bilden mit dem Razemat kein Eutektikum. Die Bestimmung der optischen Reinheit ist daher mit dem rechnergesteuerten Programm nicht möglich. Eine Bestimmung über Peakhöhe, Peakbreite sowie T_o ist für niedrige Konzentrationen < 1 % nicht geeignet. Für Konzentrationen > 1 % bis zum Auftreten des Razematpeaks kann mit den genannten Kriterien eine Auswertung erfolgen.

Die Schmelzenthalpien der beiden Enantiomere und des Razemats können als gleich angesehen werden. Der Schmelzpunkt der beiden Enantiomeren liegt $\sim 5{,}2$°C niedriger als der des Razemats.

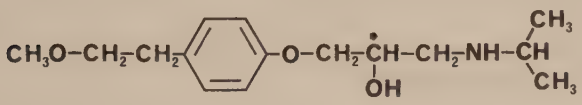
5.1.10. Metoprolol

Als typischer Betablocker des Aryloxy-Typs ist Metoprolol z. B. in Lopresor® im Handel.

Verwendete Substanzen:

(±) - Metoprolol-tartrat	Ch.-B.: 35/75 *
(-) - Metoprolol·HCl	Ch.-B.: 1
(+) - Metoprolol·HCl	Ch.-B.: 1

Strukturformel:



$C_{15}H_{25}NO_3 \cdot HCl$ Mol: 304
Tartrat Mol: 417,5

1-Isopropylamino-3(4-methoxyethyl-phenyloxy)-2-propanol

Die Konfiguration ist nicht beschrieben.

IR-Spektren:

Die Spektren wurden nicht erstellt, da ein Vergleich Razemat zu den beiden Enantiomeren, bedingt durch die unterschiedlichen Salze, nicht möglich ist.

* Fa. Ciba-Geigy AG

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1)]

	T_o [°C]	KJ/Mol	Δ KJ/Mol[2)]	ΔT_o [°C]
(+)-Metoprolol·HCl	94,58	36,12	nicht bestimmbar, da das Razemat nur als Tartrat zur Vefügung stand	
(-)-Metoprolol·HCl	94,41	36,66		

1) Heizrate: 2 K min^{-1}
2) Faktor : (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheits-Programm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind unter 8.10. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Die beiden Enantiomeren unterscheiden sich nicht im Schmelzkurvenverlauf. Auch die Schmelzpunkte (T_o) liegen mit 0,17°C innerhalb der Bestimmungsgenauigkeit. Die dazugehörenden Reinheitsplots zeigen eine identische Steigung. Die mit einer langsameren Aufheizgeschwindigkeit ermittelten Daten unterscheiden sich ebenfalls nicht wesentlich (Abb. 44).

Ergebnisse in Mol %:

Heizrate / min	0,8 K	2 K
(+)-Metoprolol·HCl	99,24	99,08
(-)-Metoprolol·HCl	99,00	99,03

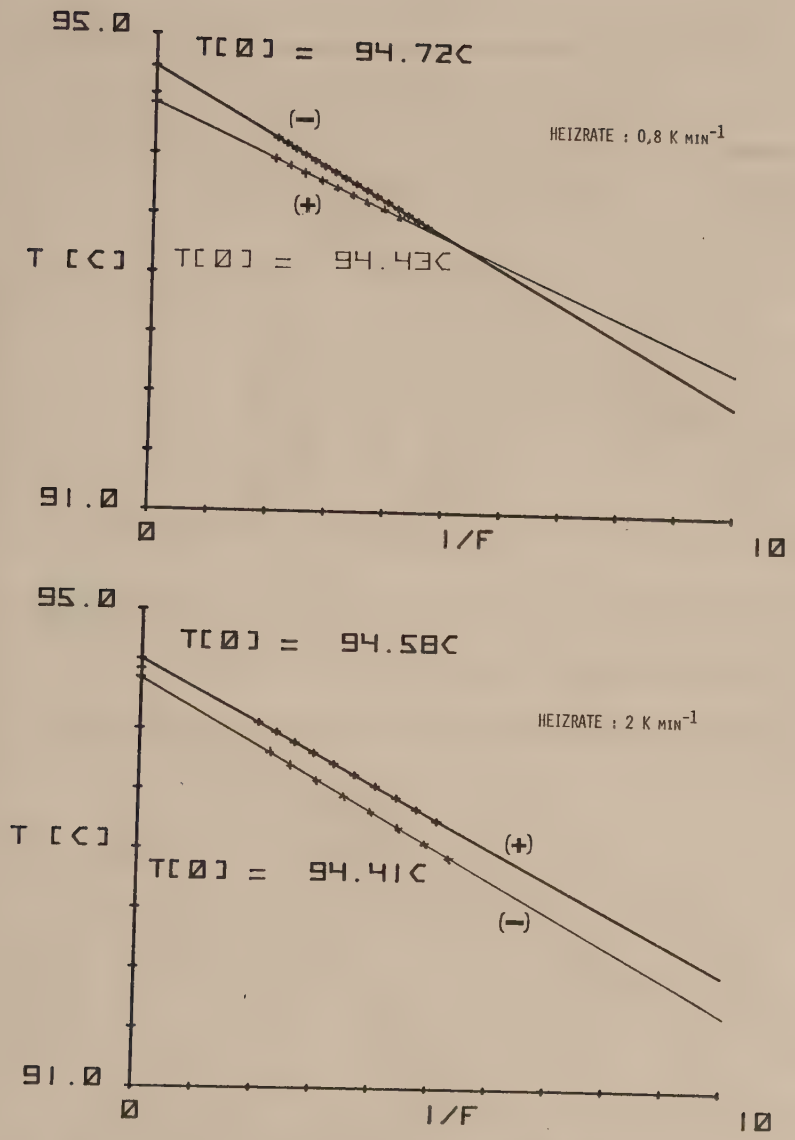


Abb. 44. : Reinheitsplots der beiden reinen Enantiomere

Für die Herstellung der Verdünnungsreihen wurden die beiden Enantiomeren verwendet. Es wurden folgende Mischungen hergestellt: 10 %, 1 %, 0,1 % und 0,01 %ige (+)-Verdünnung. Die Herstellung erfolgte, indem (-)-Metoprolol mit entsprechenden Mengen des (+)-Enantiomeren vermischt wurde. Die Auswertung erfolgte über das Purity-Programm und jeweils mit der Teilflächenintegration bei den Heizraten 0,8 K und 2 K min^{-1}.

Ergebnisse über das Purity-Programm in Mol %:

Heizrate/min	0,8 K	2 K
(-)- Metoprolol·HCl	99,00	99,03
0,01 % (+)- "	99,04	98,97
0,1 % (+)- "	98,79	98,89
1 % (+)- "	97,48	97,84
10 % (+)- "	nicht auswertbar (2 Peaks)	

Die Teilflächenintegrationen (1/F) verdeutlichen das Ergebnis des Purity-Programms sehr anschaulich (Abb. 45). Die Schmelzpunkte T_o der Konzentrationsreihe unterscheiden sich nicht.

Vergleich der Verdünnungsreihe mit den gefundenen Mol%-Werten:

Verdünnung	(-)-rein	(+)-	(+)-Gehalt Soll	(+)-Gehalt gefunden 0,8 K	(+)-Gehalt gefunden 2 K
+ 10 % (+)-	1 % (+)	+ 10 % (+)	= 11 %	nicht auswertbar	
+ 1 % (+)-	1 % (+)	+ 1,1 %(+)	= 2,1 %	2,52 %	2,16 %
+ 0,1 % (+)-	1 % (+)	+ 0,21%(+)	= 1,21 %	1,21 %	1,11 %
+ 0,01 % (+)-	1 % (+)	+ 0,12%(+)	= 1,12 %	0,96 %	1,03 %
(-)-rein				1,00 %	0,97 %

Die Übereinstimmung der gefundenen Werte mit den Soll-Werten kann als gut bezeichnet werden.

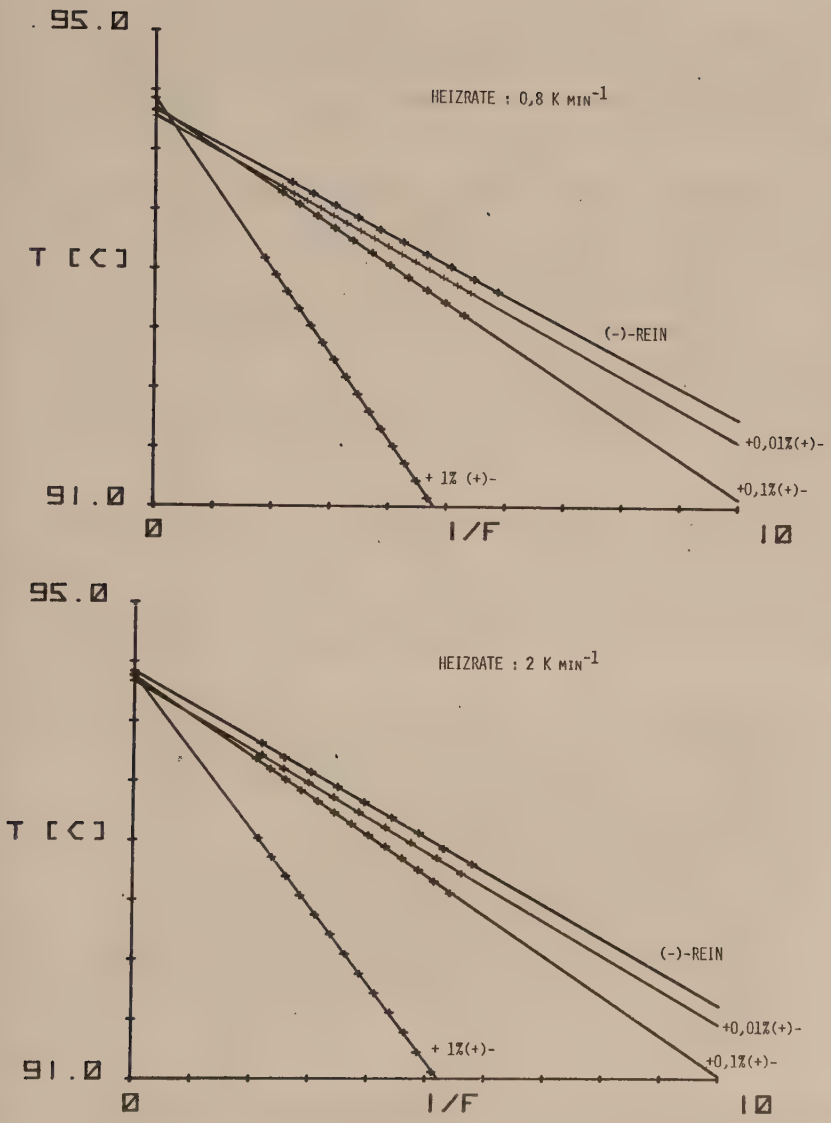


Abb. 45. : Reinheitsplots der Verdünnungsreihe im Vergleich zum reinen (-)-Metoprolol

Die mit 10 % (+)-Metoprolol versetzte Probe konnte nicht mit dem Purity-Programm ausgewertet werden. Vor dem Schmelzpeak des Enantiomeren lag der Schmelzpeak des gebildeten Razemats, der in den Schmelzpeak des Enantiomeren übergeht. Der neu aufgetretene Peak liebt bei ~ 85°C.

Die Nachweisgrenze liegt bei der 0,1 %igen Verdünnung. Zwischen der reinen Substanz und der 0,01 %igen Verdünnung ist kein Unterschied zu erkennen. Dagegen ist die Differenz zwischen der 0,1 %- und 0,01 %igen Substanz noch als signifikant zu bezeichnen.
Wertet man die Schmelzkurven der Konzentrationsreihe über die Peakhöhe (PH) und Peakbreite (PB) aus, so zeigt sich für Substanzen, die ein Eutektikum bilden ein typisches Bild. Je größer die Zumischung, desto breiter der Schmelzpeak und kleiner die Peakhöhe. Die Unterschiede nehmen mit abnehmender Heizrate zu (Abb. 46, 47).
Da der Schmelzbereich des Razemats nicht bekannt war, wurde eine Übersichtskurve mit einer ca. 1 : 1 Mischung aus (+)- und (-)-Metoprolol·HCl aufgenommen (Abb. 48). Aus dieser Kurve ergab sich für das Razemat ein Schmelzbereich von ~ 84°C. Damit liegt dieser Schmelzpunkt um ~ 10°C unter dem Schmelzpunkt der Enantiomeren.

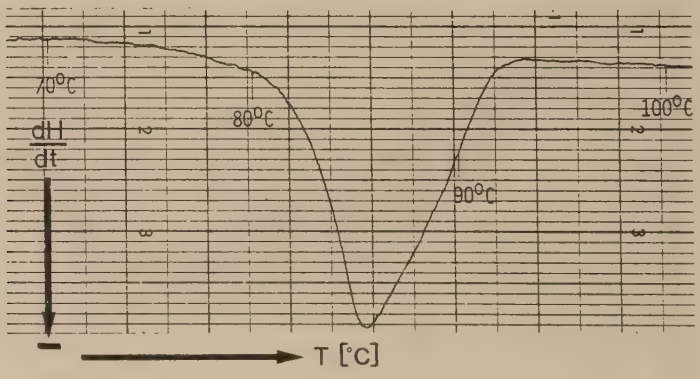


Abb. 48. : Schmelzkurve der 1 : 1 Mischung aus (+)- und (-)-Metoprolol·HCl

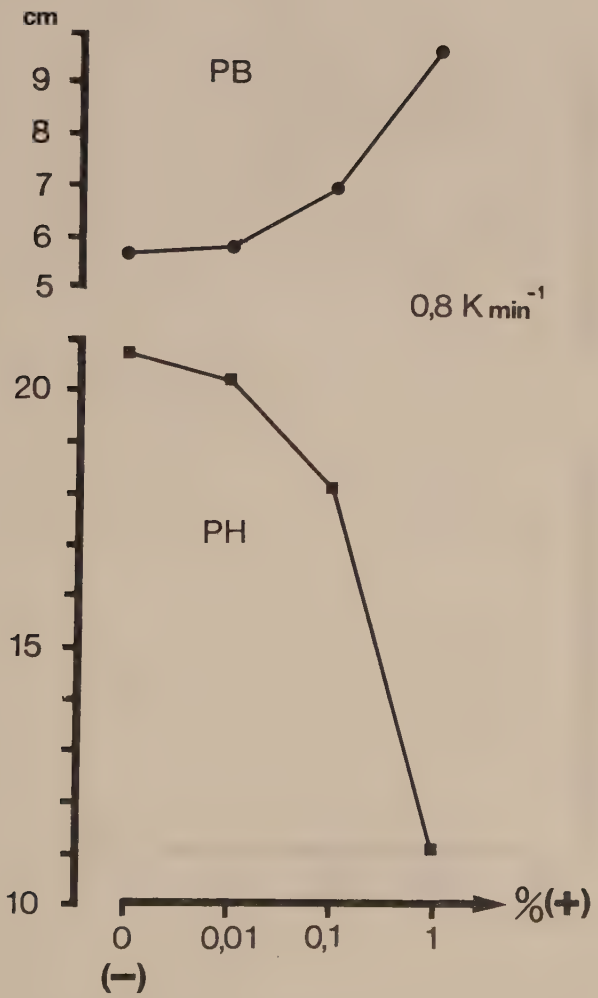


Abb. 46. : Abhängigkeit von Peakhöhe (PH) und Peakbreite (PB) mit steigender (+)-Konzentration bei einer Heizrate von 0,8 K min^{-1}

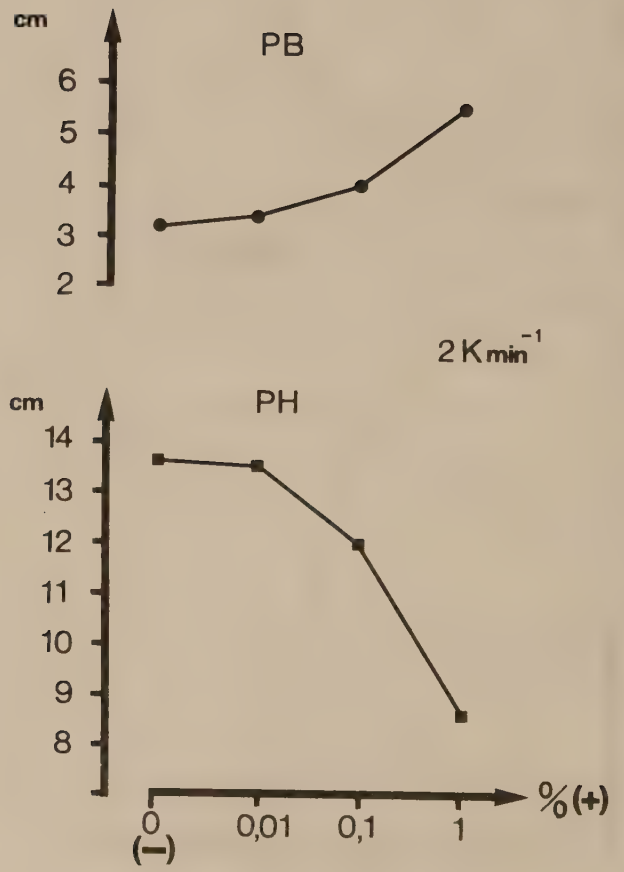


Abb. 47. : Abhängigkeit von Peakhöhe (PH) und Peakbreite (PB) mit steigender (+)-Konzentration bei einer Heizrate von 2 K min^{-1}

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die optische Reinheit der beiden Enantiomeren ist gleich und dürfte > 99 % sein. Da die Enantiomeren mit dem Razemat ein Eutektikum bilden, ist eine rechnergesteuerte Auswertung möglich. Die Nachweisgrenze für die vorliegenden Substanzen liegt bei 0,1 %.

Ein Vergleich der Schmelzenthalpien und der Schmelzpunkte konnte nicht durchgeführt werden, da das Razemat nicht als Hydrochlorid zur Verfügung stand.

5.2. Andere optisch aktive Substanzen

5.2.1. Naproxen

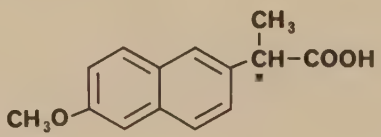
Naproxen gehört zu den nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Struktur läßt sich mit der Arylpropionsäure vergleichen. Es besteht deshalb die Möglichkeit der optischen Aktivität. Im allgemeinen werden bei den Substanzen dieser Gruppe nur die Razemate benutzt, da die Wirksamkeit der beiden Enantiomeren in etwa gleich ist. Nur bei Naproxen wird die (S)-(+)-Form eingesetzt. (S)-(+)-Naproxen ist z.B. als Proxen® im Handel.

Die Substanz wurde über den Chemikaliengroßhandel bezogen. Das Razemat und das (-)-Enantiomer waren nicht zu erhalten.

Verwendete Substanz:

(+)-Naproxen . Ch.-B.: 13/84

Strukturformel:



$C_{14}H_{14}O_3$ Mol: 230,3

Die Substanz wurde mit Analysenzertifikat geliefert. Naproxen entspricht den Anforderungn des USP XX und BP 80 .

Thermoanalytische Beurteilung:

Beide Schmelzkurven, mit 0,8 K und 2 K min^{-1} aufgenommen, zeigen neben dem Hauptschmelzpeak einen Nebenpeak.

T_o 0,8 K : 155,1°C Nebenpeak: 148,6°C
T_o 2 K : 155,5°C Nebenpeak: 149,0°C
Die Schmelzkurven sind unter 8.11. wiedergegeben.

Da diese Nebenpeaks von mindestens 5 % Verunreinigung als eutektische Schmelzbereiche auftreten und die Substanz als rein von Fremdsubstanzen anzusehen ist (belegt durch ein Analysenzertifikat) dürfte es sich hier um die Verunreinigung des (-)-Enantiomeren im Bereich von ca. 5 % handeln. Da weder das (-)-Enantiomere noch das Razemat zur Verfügung stand, konnten keine weiteren Untersuchungen durchgeführt werden.

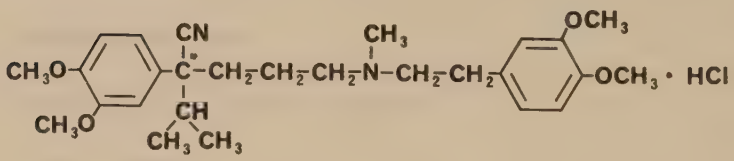
5.2.2. Verapamil

Verapamil gehört zu den bekanntesten Calciumantagonisten und ist z. B. in der Arzneispezialität Cardibeltin® im Handel.

Verwendete Substanzen:

(+)-Verapamil·HCl	Ch.-B.: WE 30528 *
(+)-Verapamil·HCl	Ch.-B.: -
(-)-Verapamil·HCl	Ch.-B.: -

Strukturformel:



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ Mol: 490,5

5-[N-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-ethylamino] -2-(3,4-dimethoxyphenyl)-isopropyl-valeronitril·HCl

IR-Spektren:

Die deckungsgleichen IR-Spektren der beiden Enantiomeren können als gut identisch mit dem Spektrum des Razemates angesehen werden (Spektren s. 8.12.).

* Fa. Sanol Schwarz GmbH

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:[1]

	T_o [°C]	KJ/Mol	ΔKJ/Mol[2]	ΔT_o [°C]
(±)-Verapamil·HCl	142,87	60,77	1,49	+ 6,5
(+)-Verapamil·HCl	136,48	40,85	0,67	- 6,5
(-)-Verapamil·HCl	136,34	40,85	0,67	- 6,4

1) Heizrate: 0,8 K min^{-1}
2) Faktor : (±)/(+) bzw. (-)

Diese Werte wurden rechnergesteuert über das Reinheitsprogramm ermittelt. Die dazugehörenden Schmelzkurven sind unter 8.12. wiedergegeben.

Bestimmung der optischen Reinheit:

Die beiden Enantiomeren unterscheiden sich im Anstieg der Schmelzkurve. Dies zeigt sich auch in der Steigung der Reinheitsplots (Abb. 48), sowie in den Ergebnissen in Mol % bei einer Heizrate von 0,8 K min^{-1}.

(+)-Verapamil HCl : 95,56 %
(-)-Verapamil HCl : 94,67 %

Die Beurteilung dieser Ergebnisse ist nur schwer möglich. Schon die Schmelzkurve des Razemates ist nicht typisch. Der symmetrische Kurvenverlauf -gleich einer Gauß'schen Verteilungskurve- deutet auf eine weitere isomere Form der Substanz hin. Ähnlich verlaufen die Schmelzkurven der beiden Enantiomeren, wobei allerdings der langsame Kurvenanstieg auf eine Verunreinigung schließen läßt.

Weitere Untersuchungen über die Nachweisempfindlichkeit konnten nicht durchgeführt werden, da nur wenige mg der Substanz zur Verfügung standen.

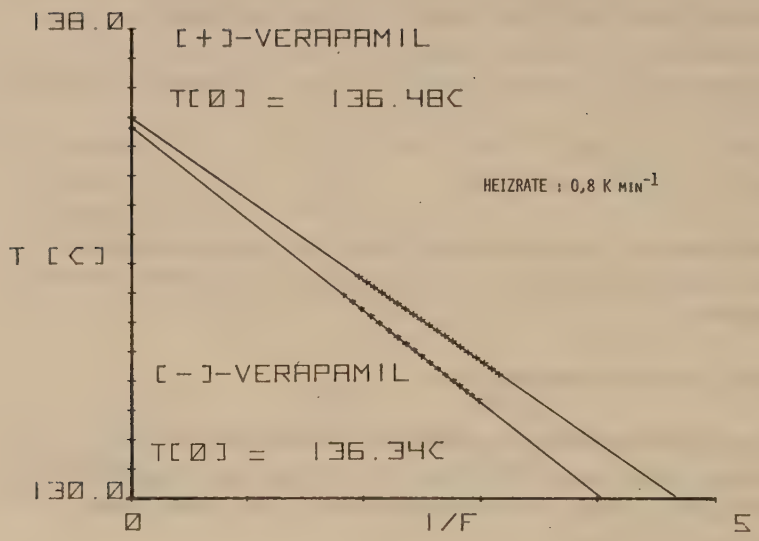


Abb. 48. : Reinheitsplot der beiden Verapamil Enantiomere

Zusammenfassung der Ergebnisse:

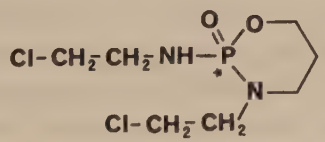
Das (+)-Enantiomere scheint etwas reiner als das (-)-Enantiomere zu sein. Eine genaue Bestimmung war nicht möglich.

Die Schmelzenthalpien der Enantiomeren unterscheiden sich im Faktor 1,5 zum Razemat. Der Schmelzpunkt der beiden Enantiomere liegt um 6,5°C niedriger als der des Razemats.

5.2.3. Ifosfamid

Als Antitumormittel in der Arzneispezialität Holoxan® im Handel. Bei dieser Substanz gelang die chromatographische Razemattrennung erst vor kurzem[4].
Auch von diesen Substanzen standen nur wenige mg der beiden Enantiomeren zur Verfügung, die von einem Institut zur Verfügung gestellt wurden.

Strukturformel:



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ Mol: 261

3-(2-Chlorethyl)-2-(2-chlorethylamino)-tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-oxid

IR-Spektren:

Die identischen IR-Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich deutlich vom Spektrum des Razemates (Spektren s. 8.13.).

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:

Heizrate: 2 K min^{-1}	T_o [°C]	KJ/Mol	ΔKJ/Mol [1)]	ΔT_o [°C]
(±)-Ifosfamid	50,28	24,11	1,16	- 23,31
(+)-Ifosfamid	73,54	21,28	0,88	+ 23,26
(-)-Ifosfamid	73,64	20,25	0,84	+ 23,36

1) Faktor: (±)/(+) bzw. (-)

Bestimmung der optischen Reinheit:

Beide Enantiomere zeigen eine Schmelzkurve einer reinen Substanz mit schnellem, steilem Anstieg, wobei das (+)-Enantiomere deutlich reiner erscheint. Dies wird auch durch den Reinheitsplot Abb. 49 belegt.

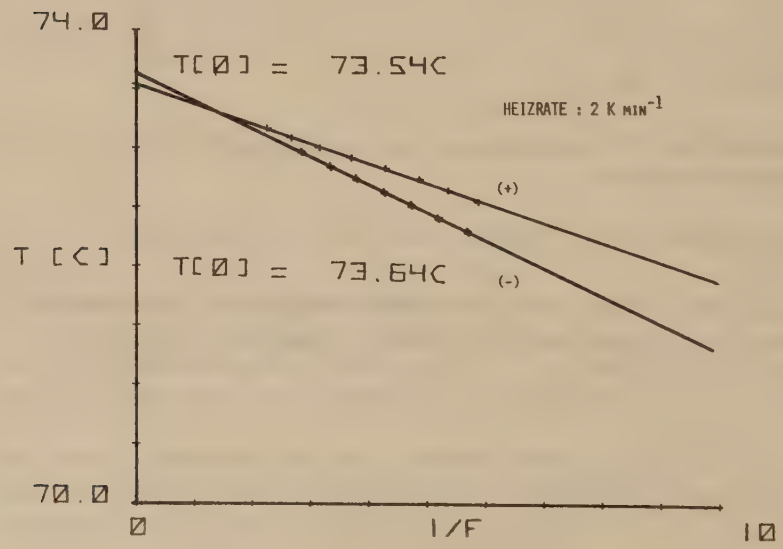


Abb. 49. : Reinheitsplot der beiden Ifosfamid Enantiomere

Ergebnisse in Mol %:

Heizrate / min	0,8 K	2 K
(+)-Ifosfamid	99,60	99,63
(-)-Ifosfamid	99,51	99,49

Weitere Untersuchungen zur Nachweisempfindlichkeit konnten nicht durchgeführt werden, da nur wenige mg Substanz zur Verfügung standen.

Es kann aber davon ausgegangen werden, daß die Enantiomeren mit dem Razemat ein Eutektikum bilden und eine hohe Nachweisgrenze zu erreichen ist. Die große Schmelzpunktdifferenz, sowie die scharfen Schmelzkurven geben einen deutlichen Hinweis darauf.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

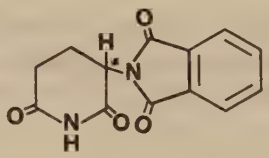
Die beiden Enantiomeren liegen in großer Reinheit vor. Die Schmelzenthalpien der Substanzen sind annähernd gleich und die Schmelzpunkte der Enantiomeren liegen um 23°C über dem Schmelzpunkt des Razemats.

5.2.4. Thalidomid

Contergan® wurde in den sechziger Jahren wegen Verdachts teratogener Wirkung und anderer Nebenwirkungen aus dem Handel gezogen. Nachdem es möglich wurde, dieses Razemat chromatographisch zu trennen[4], konnten die beiden Enantiomeren auf teratogene Wirkung untersucht werden. Dabei stellte sich bei der Applikation an Mäusen und Ratten heraus, daß nur das (S)-(-)-Thalidomid, nicht aber das (R)-(+)-Thalidomid teratogene Eigenschaften aufweist.
An diesem Beispiel konnte die Leistungsfähigkeit der DSC besonders sinnvoll gezeigt werden. Leider standen nur wenige mg Substanz des (+)-Enantiomeren zur Verfügung, so daß die Substanzen nur thermoanalytisch charakterisiert werden konnten.

Die Enantiomere und das Razemat wurden von der Universität Münster zur Verfügung gestellt.

Strukturformel:



$C_{13}H_{10}N_2O_4$ Mol: 258

Die Konfiguration ist (S)-(-)- und (R)-(+).

IR-Spektren:

Die identischen Spektren der beiden Enantiomeren unterscheiden sich nur in zwei Banden (850 und 3200 cm^{-1}) zum Spektrum des Razemats (Spektren s. 8.14.).

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:

Das Razemat zeigt eine steile Schmelzkurve mit T_o: 275,5°C (2 K min^{-1}) und 99,90 Mol % Reinheit.

Die beiden Enantiomeren lassen sich, bedingt durch den besonderen Kurvenverlauf, nicht mit dem Purity-Programm auswerten. Das (+)-Enantiomere zeigt bei ca. 240°C einen kleinen endothermen Peak und direkt danach eine starke exotherme Reaktion (Zersetzung). Das (-)-Enantiomere zeigt ebenfalls bei ca. 240°C einen kleinen endothermen Peak, dann bei 271°C einen weiteren endothermen Peak, dem sofort der eigentliche Schmelzpeak bei 275°C folgt. Es scheint also, daß das (-)-Enantiomere im wesentlichen aus Razemat besteht.

Da nur wenige mg Substanz zur Verfügung standen, konnten keine weiteren Versuche durchgeführt werden.

Die Enantiomere vom Thalidomid scheinen sich im Schmelzvorgang zu zersetzen. Somit ist eine Auswertung mit DSC nicht möglich.

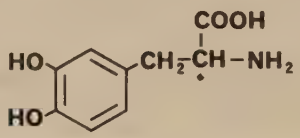
5.2.5. Dopa

Dopa ist eine körpereigene Substanz zur Dopamin-Synthese und Vorstufe zur Adrenalin und Noradrenalin-Synthese.

Verwendete Substanzen:

DL-Dopa Ch.-B.: 62 F-0391*
D-Dopa Ch.-B.: 104 C-01941
L-Dopa Ch.-B.: 101 F-0247

Strukturformel:



$C_9H_{11}NO_4$ Mol: 197,2

4-(1,2-Dihydroxyphenyl)-2-aminopropionsäure

IR-Spektren:

Die Spektren der beiden Enantiomeren und des Razemats sind deckungsgleich (Spektren s. 8.15.).

* Fa. Sigma Chemie

Differentialthermoanalytische Ergebnisse:

Da die Enantiomeren sich im Schmelzpunkt zersetzen, wurde der Versuch unternommen, über das short-Programm zu einem Ergebnis zu kommen. Auch diese Ergebnisse sind nicht brauchbar, breiter Kurvenverlauf teilweise (D-Dopa) unter Zersetzung. Eine rechnergesteuerte Auswertung war nicht möglich, da durch den breiten, langsamen Schmelzvorgang die Speicherkapazität des Rechners nicht ausreichte.

Einen fast gleichen Kurvenverlauf ergab auch das Razemat.

Substanzen, die sich zersetzen, sind für quantitative DSC-Bestimmungen nicht zu verwenden, obwohl auch hier halbquantitative Aussagen möglich sind.
Die Schmelzkurven sind unter 8.15. wiedergegeben.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die DTA erwies sich als leistungsfähige, gut reproduzierbare und leicht durchzuführende Methode, die optische Reinheit der Enantiomere zu bestimmen. Es wurde geprüft an Propranolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bunitrolol, Moprolol, Metipranolol, Pindolol, Practolol, Toliprolol, Metoprolol, Naproxen, Verapamil, Ifosfamid, Thalidomid und Dopa.

Die Empfindlichkeit der DSC-Methode konnte an den meisten o. g. Substanzen demonstriert werden. Dies gilt auch für Substanzen, deren Reinheit nicht eindeutig war.

Die Gruppe, bei der das Razemat der Betarezeptorenblocker einen höheren Schmelzpunkt aufweist als die Enantiomere, zeigte auch unterschiedliche Schmelzenthalpien des Razemats zu den Enantiomeren (bis Faktor 2). Bei der anderen Gruppe lag der Schmelzpunkt des Razemats tiefer als der Schmelzpunkt der Enantiomere. Hier zeigten die Schmelzenthalpien des Razemats und der Enantiomere identische Werte.

So zeigen alle Substanzen der Gruppe mit gleicher Schmelzenthalpie die Fähigkeit, ein Eutektikum zu bilden. Lediglich eine Substanz (Practolol) der anderen Gruppe bildet dort ein Eutektikum. So ergab sich bei der erstgenannten Gruppe für alle Substanzen die Möglichkeit der rechnergesteuerten Auswertung, wogegen bei den anderen Substanzen auf graphische Methoden zurückgegriffen werden mußte.

Die Beurteilung der optischen Reinheit mit der DSC-Methode ergab unterschiedliche Ergebnisse. Je nach Ausgangsreinheit konnte z. B. bei Bupranolol noch bis zu 0,001 % des entgegengesetzten Enantiomeren bestimmt werden. Eine allgemein gültige Aussage über die Empfindlichkeit dieser Methode bei den o.g. untersuchten Substanzen kann nicht aufgestellt werden, da zu unterschiedliche Ausgangsreinheiten gefunden wurden. Bewährt hat sich die Herstellung der Verdünnungsreihen für die Bestimmung der Nachweisempfindlichkeit.

Bei der Untersuchung der "reinen" Enantiomeren konnten bei einigen Substanzen erhebliche Anteile an enantiomeren Verunreinigungen gefunden werden, z. B. Practolol, Pindolol, Thalidomid (Naproxen?).

Als direkte, absolute Reinheitsbestimmung kann die DSC nur bei Enantiomeren angewandt werden, die ein Eutektikum bilden. Bei den übrigen Substanzen kann nur mit einer Eichreihe ausgewertet werden.

Alle untersuchten Substanzen, außer Dopa, zeigen im IR-Spektrum mehr oder weniger große Unterschiede zwischen Razemat und Enantiomeren. Die vorliegenden Razemate können deshalb zu den razemischen Verbindungen eingeordnet werden.

Zusammenfassung der Ergebnisse

T : (±) > als (+) bzw. (-)					T : (±) < als (+) bzw. (-)				
Substanz	°C	KJ/Mol [1)]	Nachweis-grenze %	Eutek-tikum	Substanz	°C	KJ/Mol [1)]	Nachweis-grenze %	Eutek-tikum
Bupranolol·HCl	+75	1,79	0,001	-	Propranolol·HCl	-32	1	0,005	+
Oxprenolol·HCl	+31	1,49	0,05	-	Moprolol·HCl	-8	1	0,01	+
Toliprolol·HCl	+5	1	1	-	Bunitrolol·HCl	-21	1	1	+
Pindolol	+76	2	N	-	Metipranolol	-5,5	1	0,1	+
Practolol	+5,5	1,34	1	+	Metoprolol·HCl	(-10)	N	0,1	+
Penbutolol·H_2SO_4	+17 Z)	1,73	0,5 ! Z	-	Ifosfamid	-23	1,1	N	N
Verapamil·HCl	+6,5	1,49	N	N	Dopa	(-15)	N	N	N
Thalidomid	(+35)	N	N	N					

N : nicht bestimmt bzw. bestimmbar

[1)] Faktor : (±)/(+) bzw. (-)

Z : Zersetzung

7. EXPERIMENTELLER TEIL

7.1. Enantiomerentrennung

Die Trennung der Enantiomeren von Bupranolol·HCl wurde mit klassischen Verfahren über die Stereoisomeren des Dibenzoylweinsäure-Salzes durchgeführt.

Herstellung von Bupranolol-Base

Über eine Säule, gefüllt mit 200 ml frisch regeneriertem Ionenaustauscher Amberlite IRA-401, werden 46,2 g (0,15 Mol) Bupranolol·HCl gelöst in 300 ml Methanol innerhalb 30 Minuten durchlaufen lassen. Die Säule wird mit 50 ml Methanol nachgewaschen. Die Methanol-Lösungen werden vollständig eingedampft und der kristalline Rückstand wird getrocknet.

Ausbeute: 40 g Fp: 76,5 °C 97 % d.Th.

Die Prüfung auf Chlorid war negativ.

Trennung der Enantiomeren mit Dibenzoylweinsäure

27,5 g (0,1 Mol) Bupranolol-Base und 37,6 g (0,1 Mol) Dibenzoylweinsäure werden je in 200 ml Aceton gelöst und heiß gemischt und über Nacht verschlossen abkühlen lassen. Es wird abgesaugt und mit wenig Aceton nachgewaschen.

30 g Fp: 164 - 165 °C Zers. $\left[\alpha\,{}^{D}_{RT}\ c{:}1\ MeOH = -78{,}4°\right]$

nach Umkristallisieren aus 300 ml Aceton

27,5 g Fp: 165 - 166 °C Zers. $\left[\alpha\,{}^{D}_{RT}\ c{:}1\ MeOH = -80{,}0°\right]$

Die Aceton-Mutterlaugen wurden ca. zu 90 % eingedampft und die sich abscheidenden Kristalle wurden abgesaugt.

31 g Fp: 163 - 165 °C Zers. $\left[\alpha_{RT}^{D} \; c{:}1 \; MeoH = + 77{,}3°\right]$

nach Umkristallisieren aus 350 ml Aceton

26 g Fp: 166 - 166,5 °C Zers. $\left[\alpha_{RT}^{D} \; c{:}1 \; MeoH = + 80{,}5°\right]$

Isolieren der reinen Enantiomeren

25 g (-)-Bupranolol-Dibenzoylweinsäure werden in 2-N-Natronlauge mit einem Turax-Rührer eingerührt. Die auskristallisierte Base wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Die isolierte Base wird in 50 ml Methanol gelöst und mit verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Der auskristallisierte Anteil wird abgesaugt und getrocknet.

2,5 g Fp: 222°C $\left[\alpha_{RT}^{D} \; c{:}2 \; MeoH = - 7{,}7°\right]$

(Es handelt sich hierbei noch um einen Anteil des Razemates)

Die Mutterlauge wird vollständig eingeengt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert.

7 g Fp: 149,7°C $\left[\alpha_{RT}^{D} \; c{:}2 \; MeoH = - 25{,}2°\right]$
Ch.-B.: 10245

Wasserfreie Titration mit $HClO_4$: 99,8 %

Nebenverunreinigung mit DC nicht nachweisbar $< 0{,}1$ %.

Die Isolierung des (+)-Bupranolol·HCl geschieht alternativ.

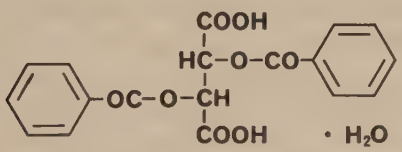
Ausbeute: 5,5 g Fp: 149,5°C $\left[\alpha\right]_{RT\ MeoH}^{D\ c:2} = +25,2°$
Ch.-B.: 10287

Wasserfreie Titration mit $HClO_4$: 99,7 %.
Nebenverunreinigungen mit DC nicht nachweisbar < 0,1 % .

Verwendet wurde die Substanz:

(-)-Dibenzoyl-L-weinsäure *

$C_{18}H_{14}O_8 \cdot H_2O$ 376,3



Die optischen Drehwinkel wurden bei Raumtemperatur in einer 10cm Mikroküvette vermessen.
Gerät: Polarimeter 241, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen

* Fa. Tropon

Kommentar zur Enantiomerentrennung

Entscheidender Schritt bei der Auftrennung der Enantiomere ist die Trennung der Stereoisomeren des Dibenzoylweinsäure-Salzes.

Dieser Schritt ist entscheidend für die Ausbeute, aber nicht unbedingt für die optische Reinheit des jeweiligen Enantiomeren. Auffallend war, daß nach Isolierung der jeweils angereicherten optisch aktiven Base und dem darauf resultierenden HCl-Salz, einer Reinigung dieser optisch aktiven Substanz durch die großen unterschiedlichen Löslichkeiten zwischen Enantiomer und Razemat, keine Probleme auftraten (siehe auch 7.2.).
Die beiden reinen, optisch aktiven Substanzen
Ch.-B.: 10245 (-)-Bupranolol·HCl und
Ch.-B.: 10287 (+)-Bupranolol·HCl
sind von höchster optischer Reinheit mit nur einmaligem Umkristallsieren (siehe 4.3.).

Absolute Konfiguration

Die absolute Konfiguration von Bupranolol·HCl wurde noch nicht bestimmt.
In der Literatur wurden allerdings von einigen ß-Blockern des gleichen Typs (Aryloxipropanolamine) die absolute Konfiguration bestimmt. Z. B. Penbutolol[31], Propranolol, Alprenolol[32], alle sind gleich konfiguriert.
Die (-)-drehende Form ist S und die (+)-drehende ist R konfiguriert. In einer Arbeit von W. Schunack wurde dies bestätigt [33]. Danach müßte auch für Bupranolol·HCl diese Konfiguration gelten.

(R)-(+)-Bupranolol·HCl
(S)-(-)-Bupranolol·HCl

7.2. Bestimmung der Löslichkeiten

Es wurde die Löslichkeit von

a) Bupranolol·HCl Razemat Ch.-B.: 90535
b) (+)-Bupranolol·HCl Ch.-B.: 10287
c) (-)-Bupranolol·HCl Ch.-B.: 10245

in Wasser bestimmt.

Durchführung:

In kleinen Reagenzgläsern mit Schliff werden 2,00 ml dest. Wasser vorgelegt und nach Erwärmen auf 37°C langsam unter Schütteln mit feingepulverter Substanz versetzt, bis ein deutlicher Bodensatz bestehen bleibt. Danach werden weitere sechs Stunden bei dieser Temperatur geschüttelt. Es muß darauf geachtet werden, daß ein Bodensatz mit ungelöster Substanz bestehen bleibt. Danach läßt man über 24 Stunden auf RT abkühlen. Es wird filtriert und von der klaren Lösung wird spektralphotometrisch gegen Standard der Gehalt bestimmt.

Ergebnis:

Löslichkeit bei RT in Wasser:

(±)-Bupranolol·HCl	0,96	% (G/V)
(+)-Bupranolol·HCl	25,4	% (G/V)
(-)-Bupranolol·HCl	25,3	% (G/V)

7.3. Versuchsdurchführung der DSC-Messungen

Gerätebeschreibung:

Bei den folgenden Versuchen wurde eine Gerätekombination der Firma Mettler, Gießen verwendet: Thermoanalysesystem TA 2000, bestehend aus folgenden Einzelgeräten:

1.	TA 10	Meßzelle
2.	TA 20	Verstärker
3.	TZ 25	A/D-Wandler
4.	TA 30	Programm-Steuerung
5.	TA 31	Netz-Verstärkerteil
6.	TA 32	Temperatur-Kontrollteil
7.	HP 9815 A	Rechner
8.	HP 7225	Plotter
9.	R 22	Recorder
10.	Analysenwaage ME 30	

1. - 6./10. Firma Mettler-Waagen, Gießen
7./8. Firma Hewlett-Packard, Frankfurt
9. Firma Rikadenki, München

Versuchsauswertung:

Die Auswertung der einzelnen Versuche, die Bestimmung der Reinheit und der Enthalpiemessungen wurden durch rechnergestützte automatische Anwendung mit dem Mettler On-line System vorgenommen.
Durch Rückkopplung vom Rechner zum Analysengerät wird eine automatische Durchführung der einzelnen Analysen ermöglicht, die eine gleichmäßige standardisierte Analysendurchführung garantiert.

Verwendete Geräte für die IR-Spektren:

IR-Spektralphotometer 297, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen
Schwingmühle
Elektrohydraulische Presse
Kaliumbromid für Spektralphotometrie, Merck 4907

7.3.1. Probenvorbereitung

Alle zu messenden Proben werden in einem Porzellanmörser intensiv pulverisiert. Hierdurch erreicht man eine einheitliche Verteilung der zu untersuchenden Reinsubstanzen. Die Herstellung der niedrigen Konzentrationen wurde nach Vorschrift des Homöopathischen Arzneibuches vorgenommen. Diese Methode wurde gewählt, weil bei allen anderen Methoden die Möglichkeit besteht, daß keine homogenen Mischungen erzielt werden. Durch Lösen und Eindampfen können Inhomogenitäten durch zum Teil erhebliche Unterschiede in den Löslichkeiten zwischen Razemat und den Enantiomeren entstehen, so daß auch hier noch gut verrieben werden muß. Diese Methode bringt keinen Vorteil. Man erreicht das Gegenteil, weil hierbei die ursprüngliche Kristallform geändert wird und dies zu erheblichen Datenverfälschungen führen würde.

7.3.2. Versuchsparameter

Als Probentiegel wird ein ca. 40 µl fassendes Aluminium-Pfännchen, das mit einem Deckel gasdicht verkrempt ist, verwendet. Als Referenztiegel dient ein leeres identisches Al-Pfännchen mit gleicher Form und annähernd gleichem Gewicht.

Mettler TA 2000 System		
Indentifikation	Purity Analyse	
Probe	0,4 - 1,20	mg
		mg
Tiegel Al,	Referenztiegel:	Al leer
Atmosphäre	15	ml/min
Heizgeschwindigkeit	0,8 u. 2	°C/min
Messbereich	20	µV/fsd
Papiergeschwindigkeit	10	mm/min
Kal.Empfindlichkeit E_{In}	14,35	µV/mW
Datum		
Unterschrift		

Im übrigen werden alle Parameter in den einzelnen Versuchen, außer der Aufheizgeschwindigkeit (die Heizrate beträgt 0,8 K und 2 K min^{-1}) konstant gehalten. Die Einwaagen werden auf 0,000 mg genau mit der Analysenwaage ME 30 der Firma Mettler ausgeführt.

7.3.3. Eichen der Meßzelle

Hochreines Indium (Reinheit 99,99 %) wird für die kalorische- und Temperatur-Kalibrierung eingesetzt.

Die Kalibrierung wird zunächst wöchentlich durchgeführt. Nachdem keine wesentlichen Veränderungen festgestellt werden konnten, erfolgte die Kalibrierung alle vier Wochen.

Durchführung der Analyse:

Drei unterschiedliche Einwaagen zwischen 8 - 12 mg Indium (Px) werden je fünfmal unter folgenden Bedingungen vermessen:

Starttemperatur: 153 °C , die Auswertung von T_F und E_{In} erfolgte rechnergesteuert. Die Einwaage von Indium wurde nach 4 Wochen erneut vorgenommen.

Mettler TA 2000 System		
Indentifikation	E_{In}- Messung	
Probe	8 - 12	mg
		mg
Tiegel	Al, Referenztiegel:	Al leer
Atmosphäre	~ 15	ml/min
Heizgeschwindigkeit	1	°C/min
Messbereich	20	µV/fsd
Papiergeschwindigkeit	10	mm/min
Kal.Empfindlichkeit E_{In}		µV/mW
Datum		
Unterschrift		

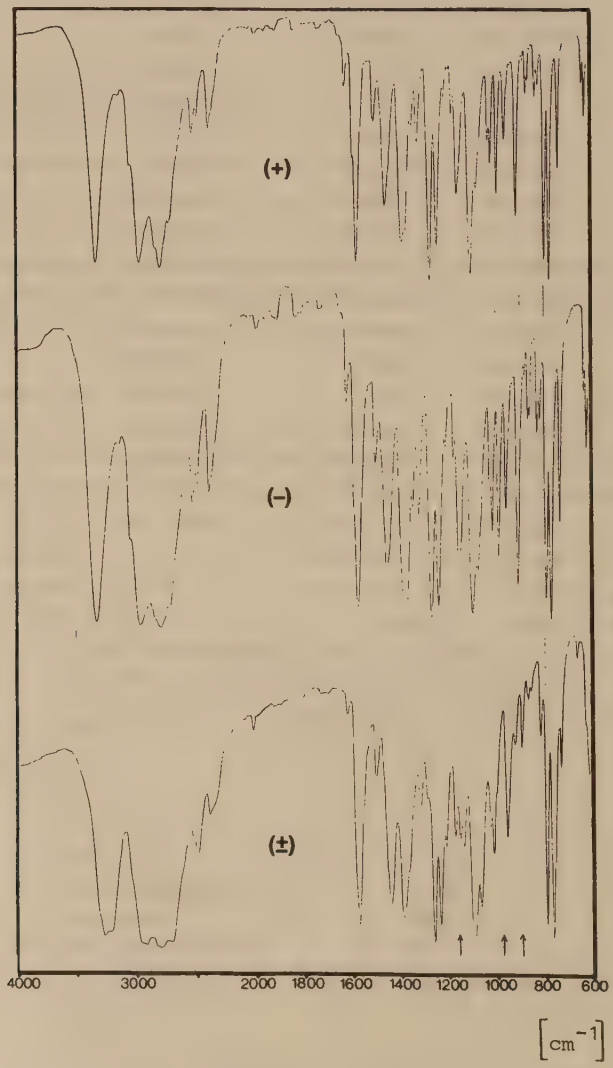
T_F [°C]	E_{In} [µV/mW]	P_x [mg]
156,75	14,38	12,57
156,72	14,36	12,57
156,68	14,37	12,57
156,65	14,38	12,57
156,64	14,40	12,57
156,66	14,38	10,31
156,66	14,36	10,31
156,66	14,34	10,31
156,70	14,36	10,31
156,72	14,39	10,31
156,69	14,39	9,35
156,66	14,43	9,35
156,65	14,37	9,35
156,65	14,38	9,35
156,64	14,39	9,35
156,68	14,39	n = 15

Min = 156,64 Min = 14,34
Max = 156,75 Max = 14,43

8. Schmelzkurven und IR-Spektren

8.1. Propranolol

Abb.50: Vergleich der IR-Spektren von Propranolol



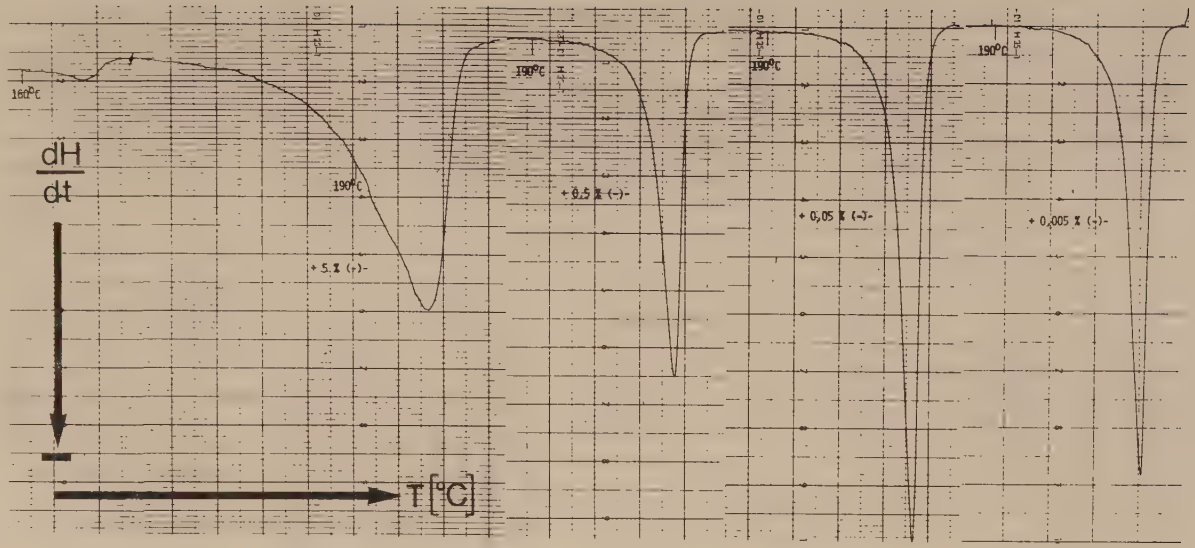


Abb.51: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Propranolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

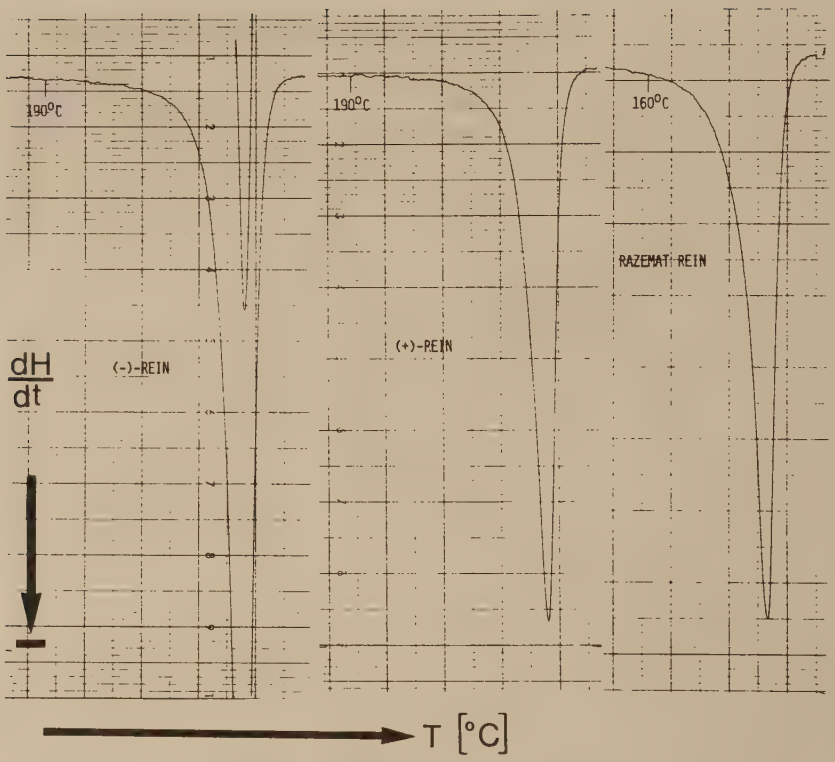


Abb.52: Schmelzkurven der Propranolol Reinsubstanzen
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

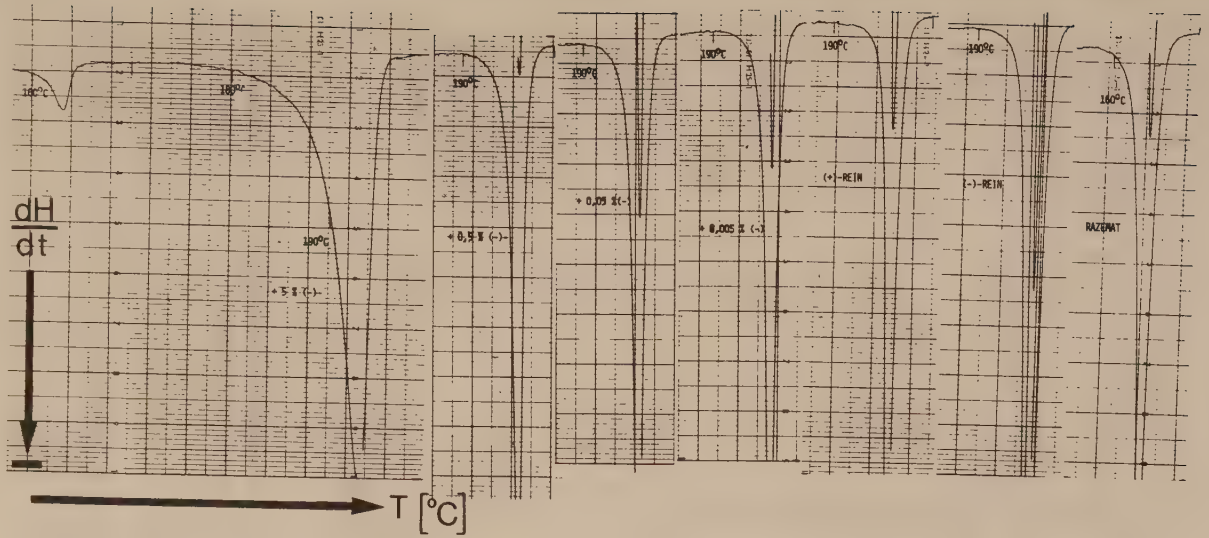


Abb.53: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Propranolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

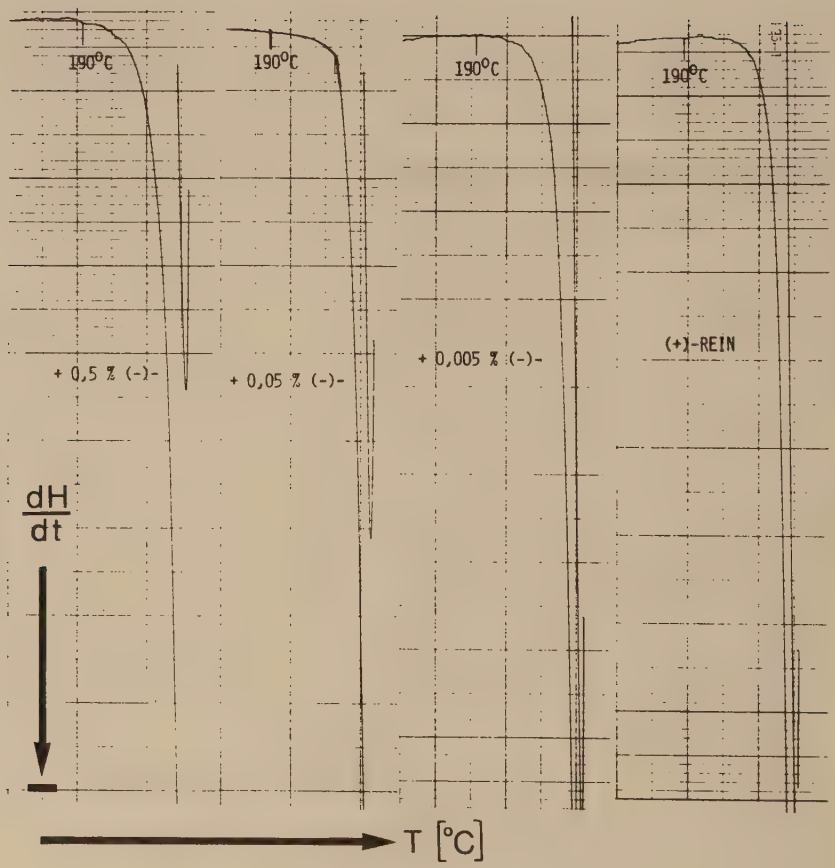
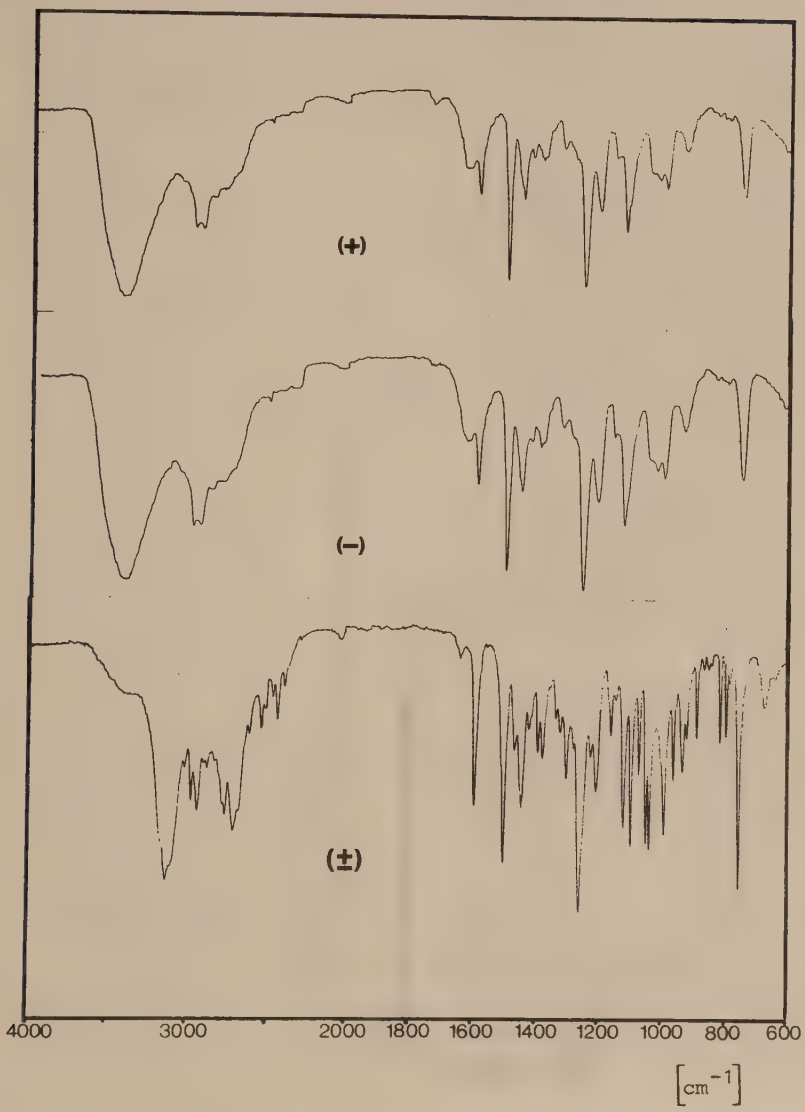


Abb.54: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Propranolol
Heizrate: 2 K min^{-1} short Programm

8.2. Oxprenolol

Abb.55: Vergleich der IR-Spektren von Oxprenolol



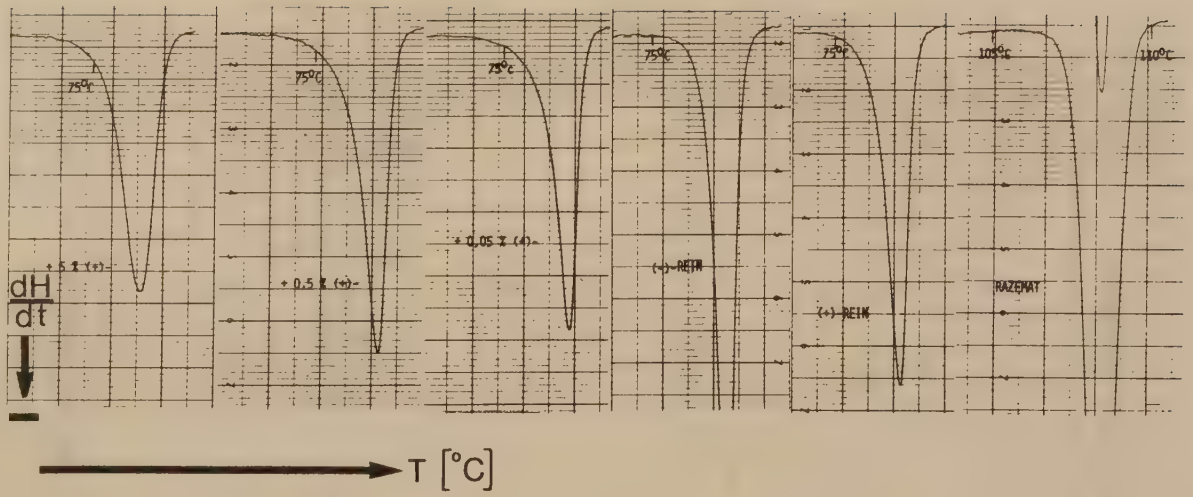


Abb.56: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Oxprenolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

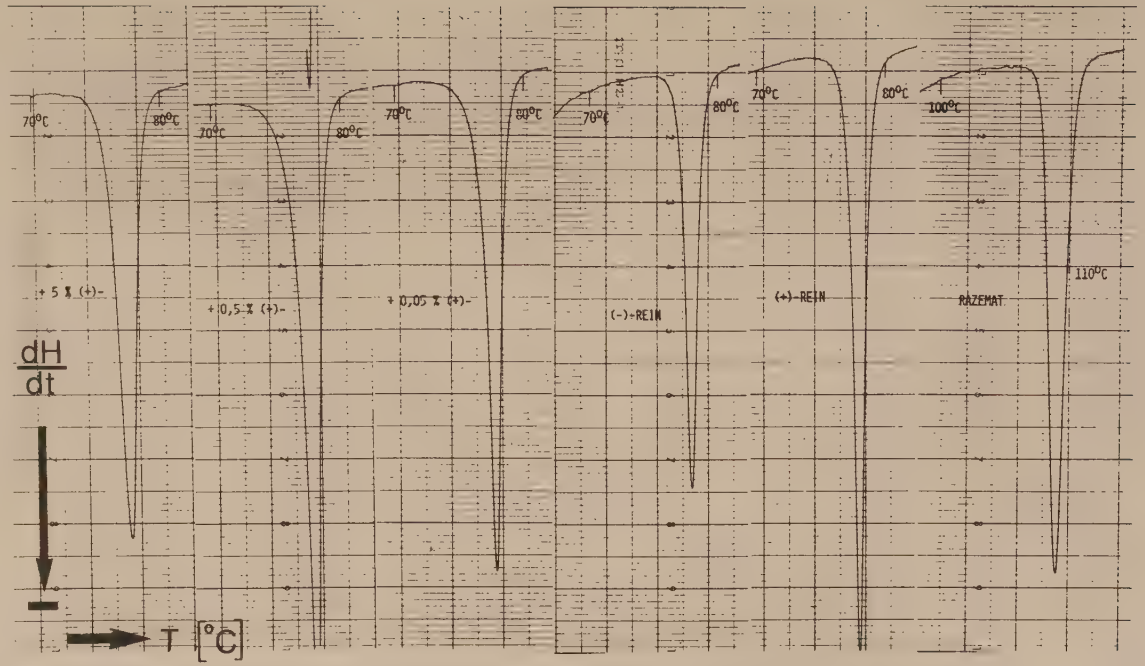


Abb.57: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Oxprenolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

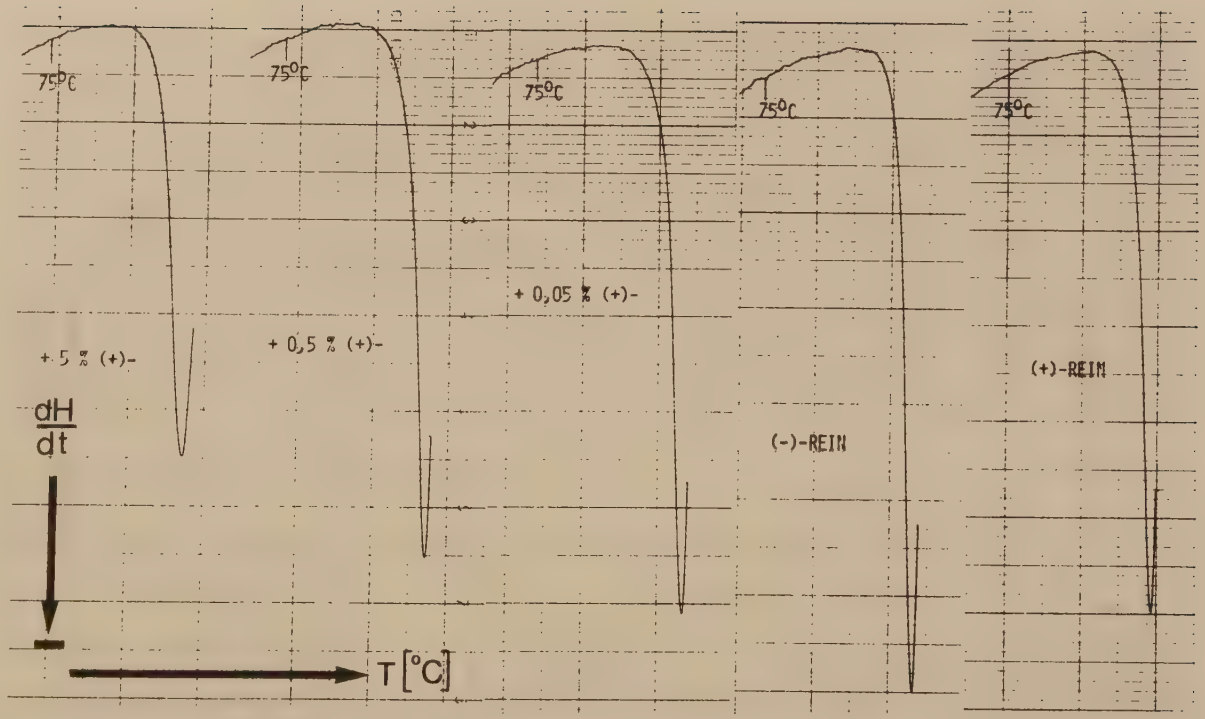
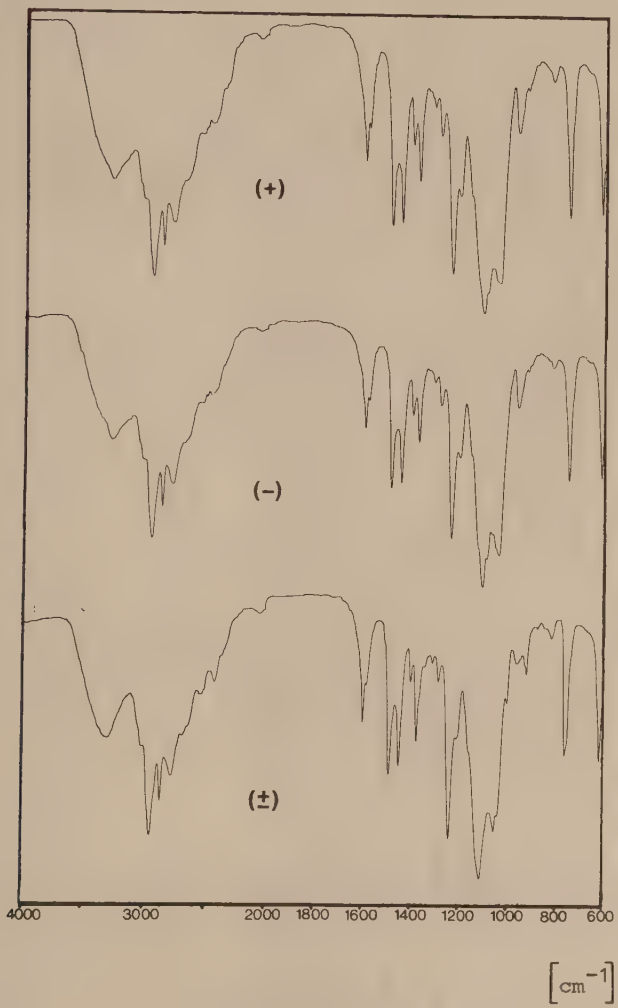


Abb.58: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Oxprenolol
Heizrate: 2 K min^{-1} short Programm

8.3. Penbutolol

Abb.59: Vergleich der IR-Spektren von Penbutolol



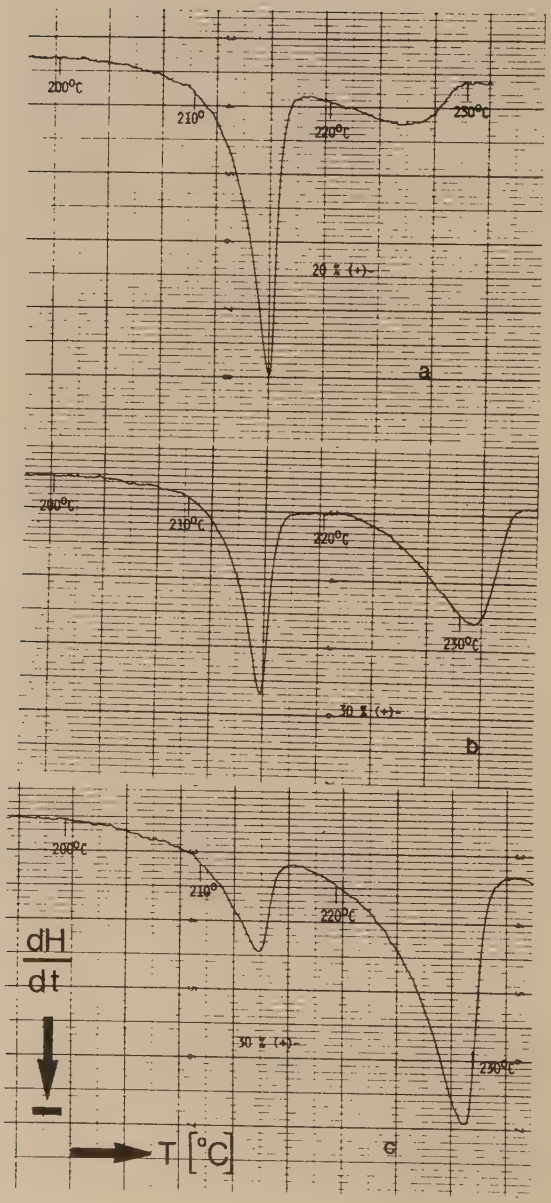


Abb.60:
Schmelzkurven
Heizrate: 2 K min^{-1}
a) und b) :
(-)-Penbutolol mit
Razemat versetzt

c) :
(+)-Penbutolol mit
Razemat versetzt

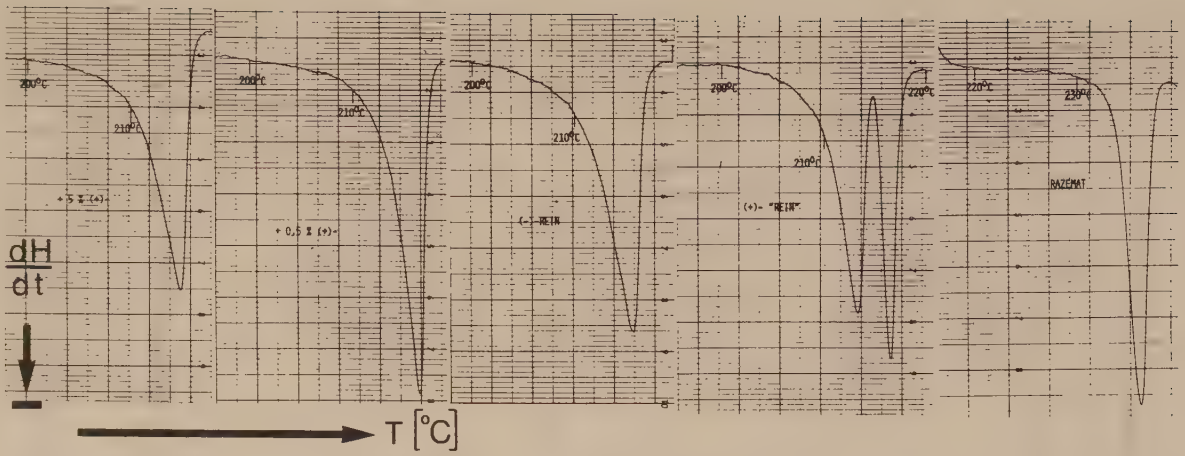
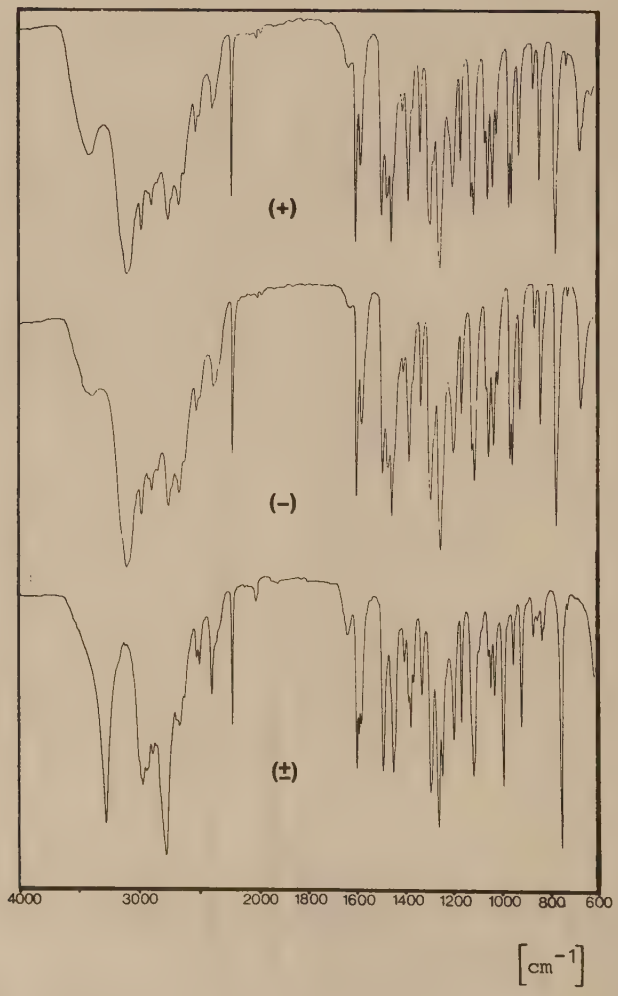


Abb.61: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Penbutolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

8.4. Bunitrolol

Abb.62: Vergleich der IR-Spektren von Bunitrolol



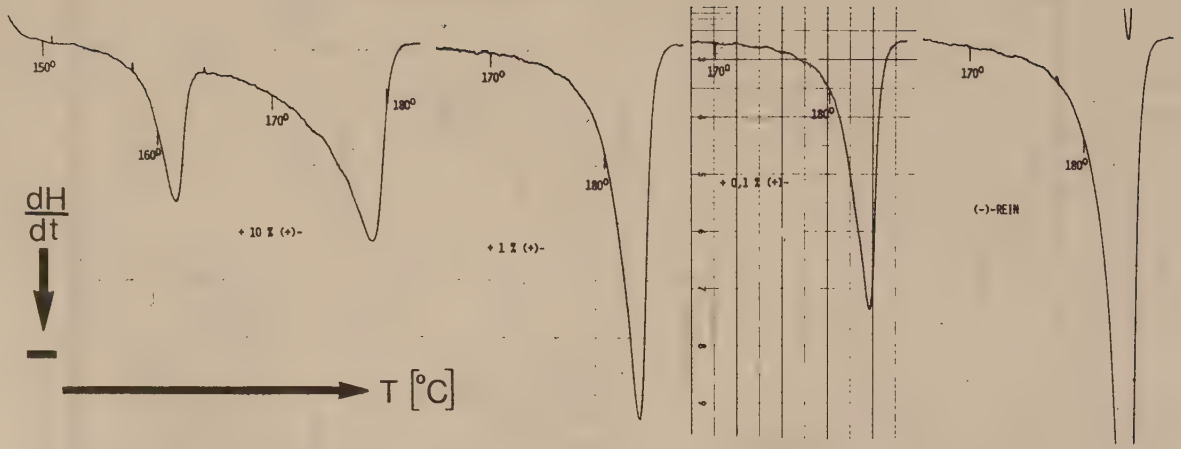


Abb.63: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Bunitrolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

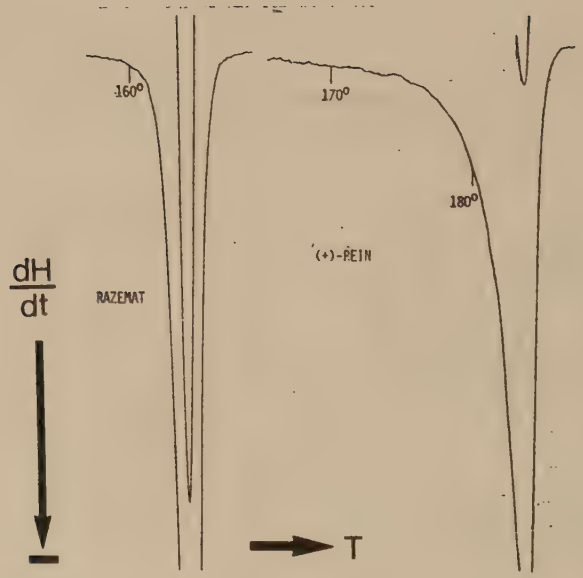


Abb.64: Schmelzkurven von (±)- und (+)-Bunitrolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

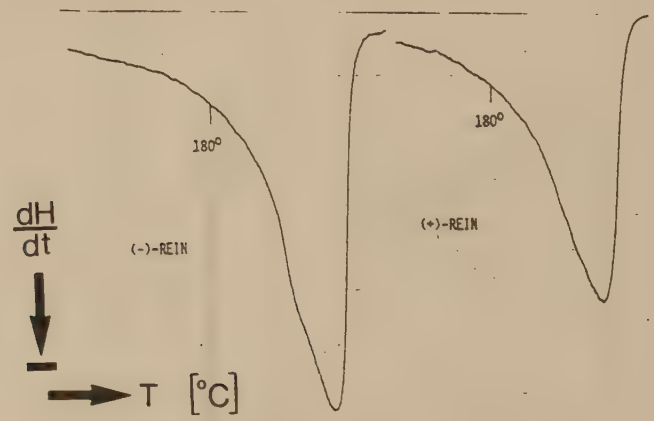
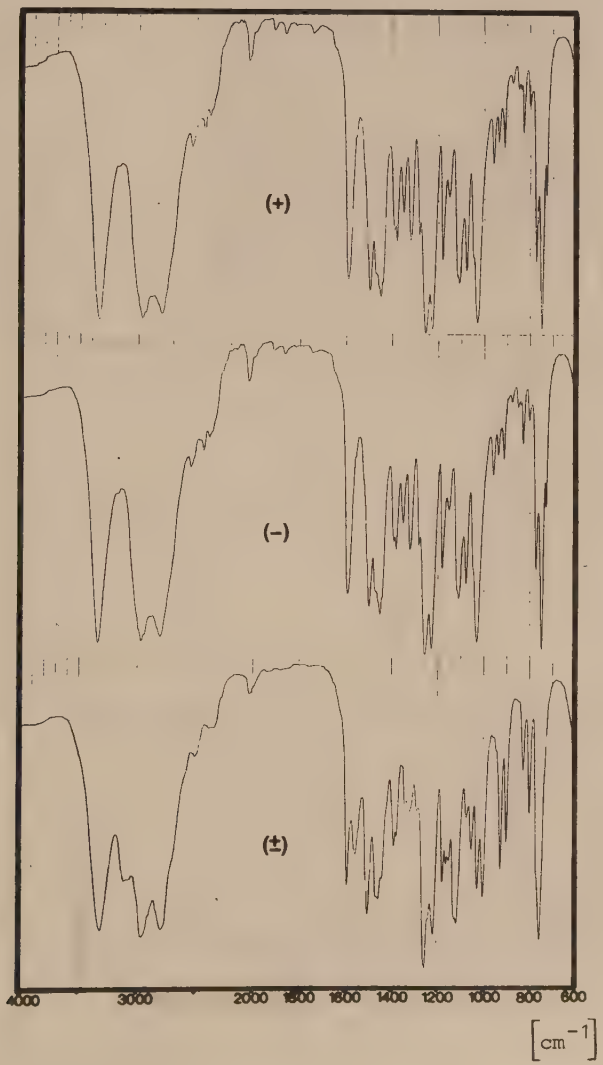


Abb.65: Schmelzkurven der beiden Enantiomere
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

8.5. Moprolol

Abb.66: Vergleich der IR-Spektren von Moprolol



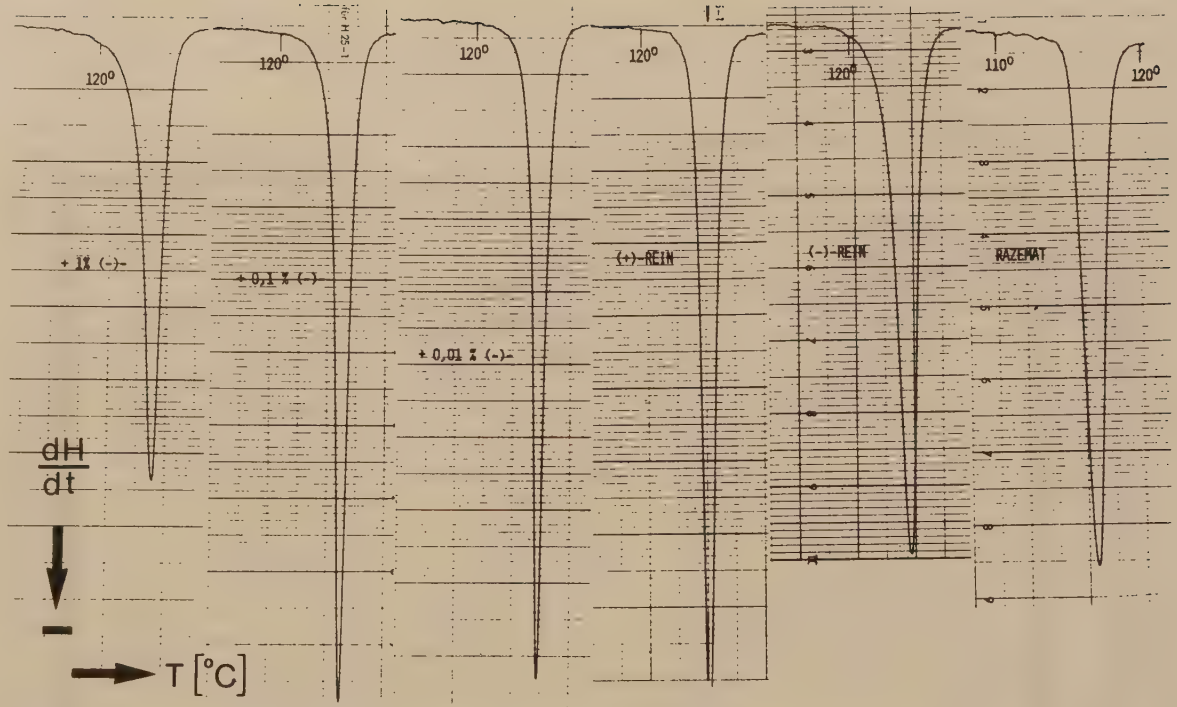


Abb.67: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Moprolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

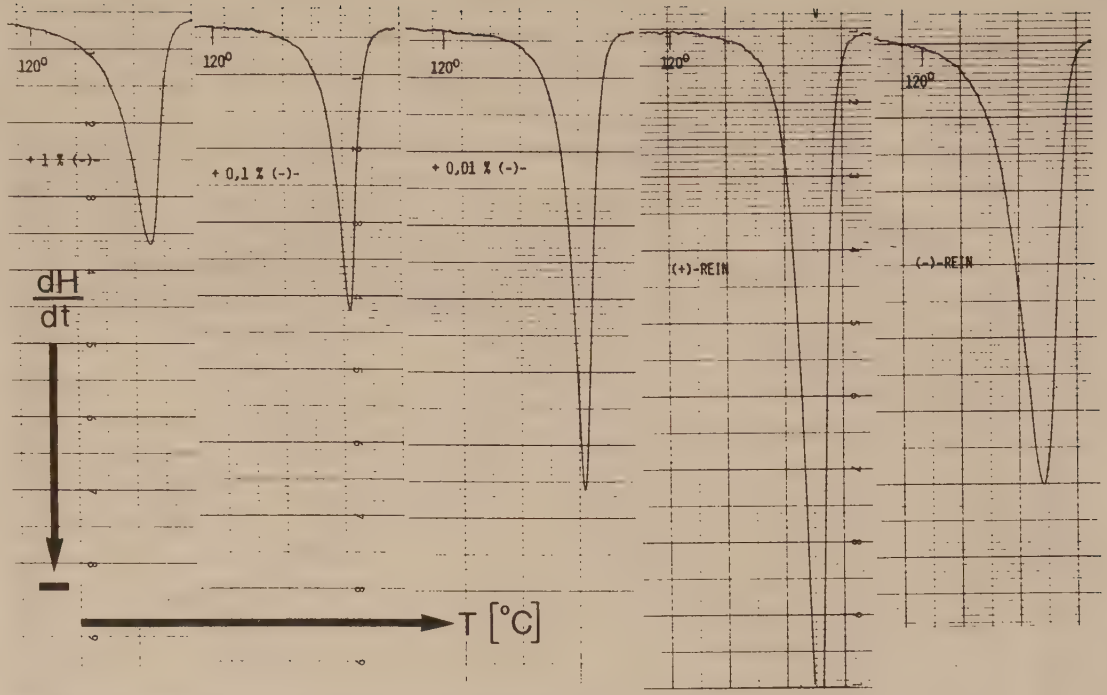
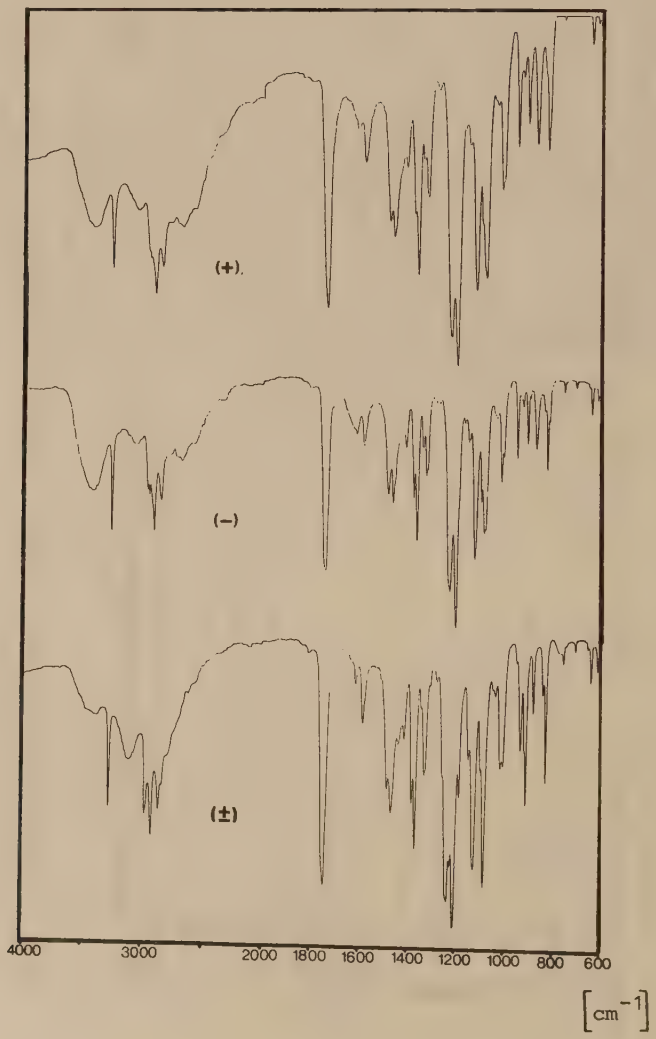


Abb.68: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Moprolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

8.6. Metipranolol

Abb.69: Vergleich der IR-Spektren von Metipranolol



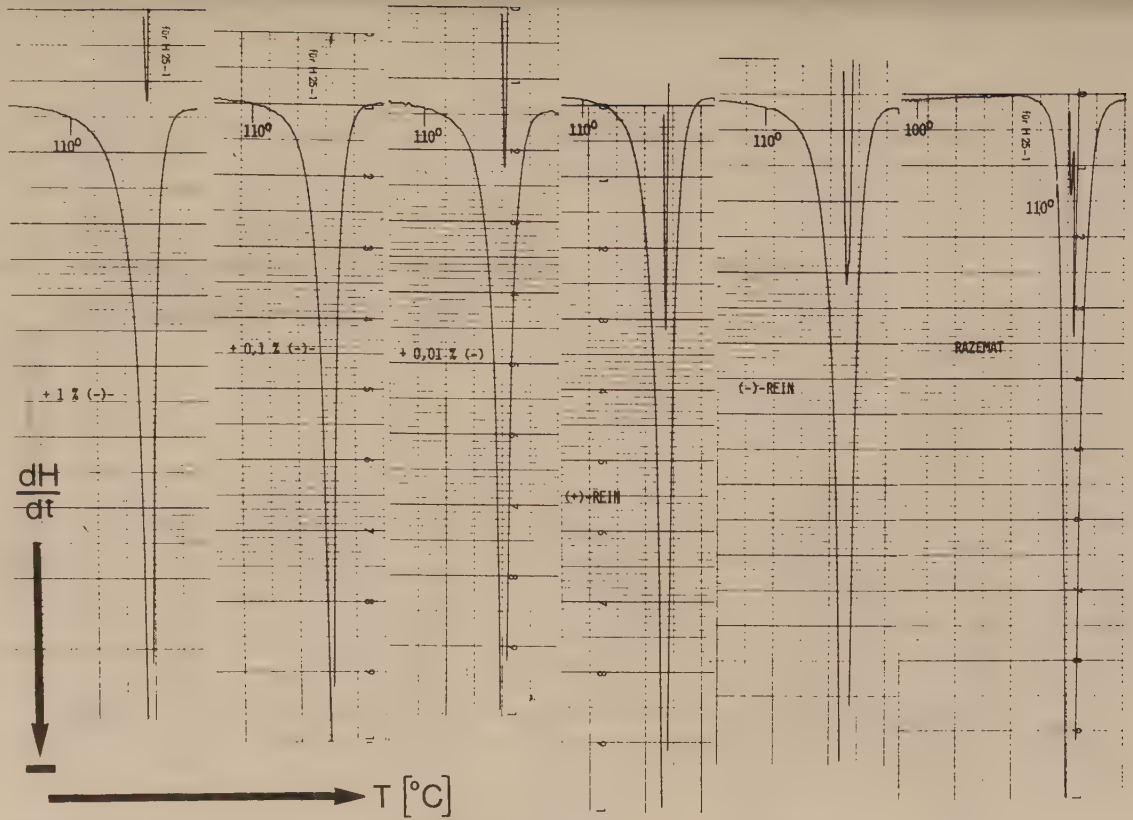


Abb.70: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Metipranolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

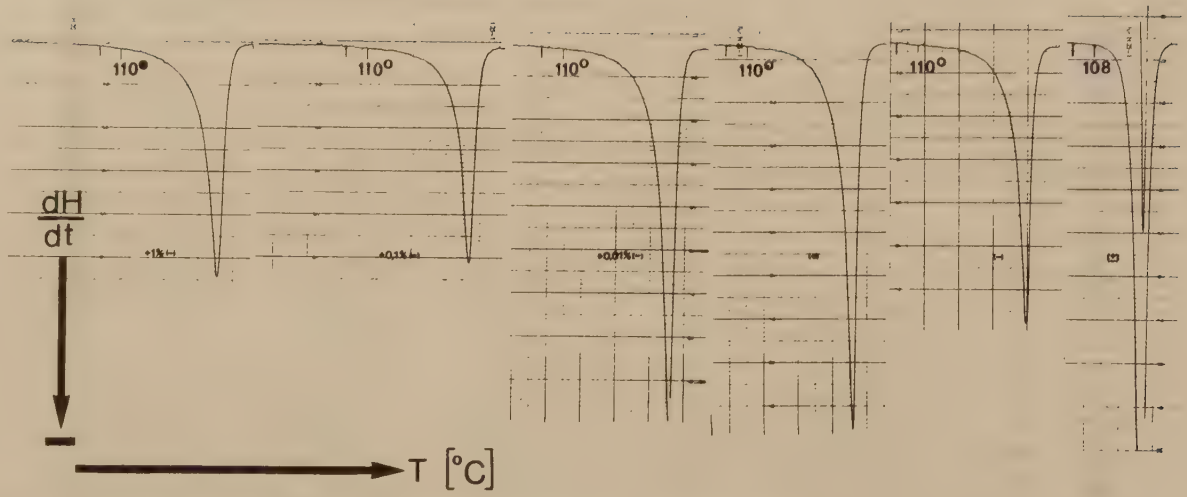
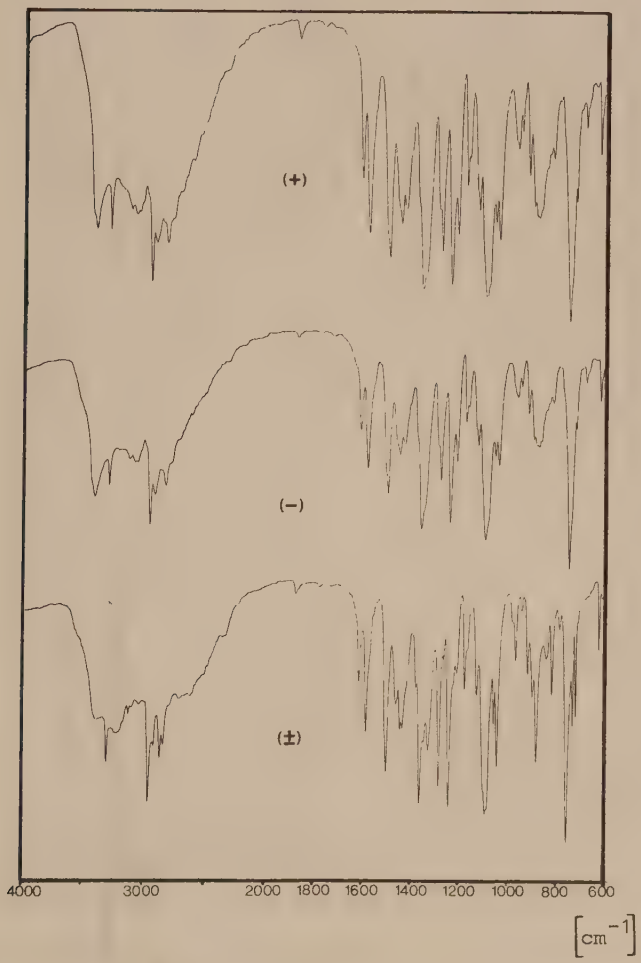


Abb.71: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Metipranolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

8.7. Pindolol

Abb.72: Vergleich der IR-Spektren von Pindolol



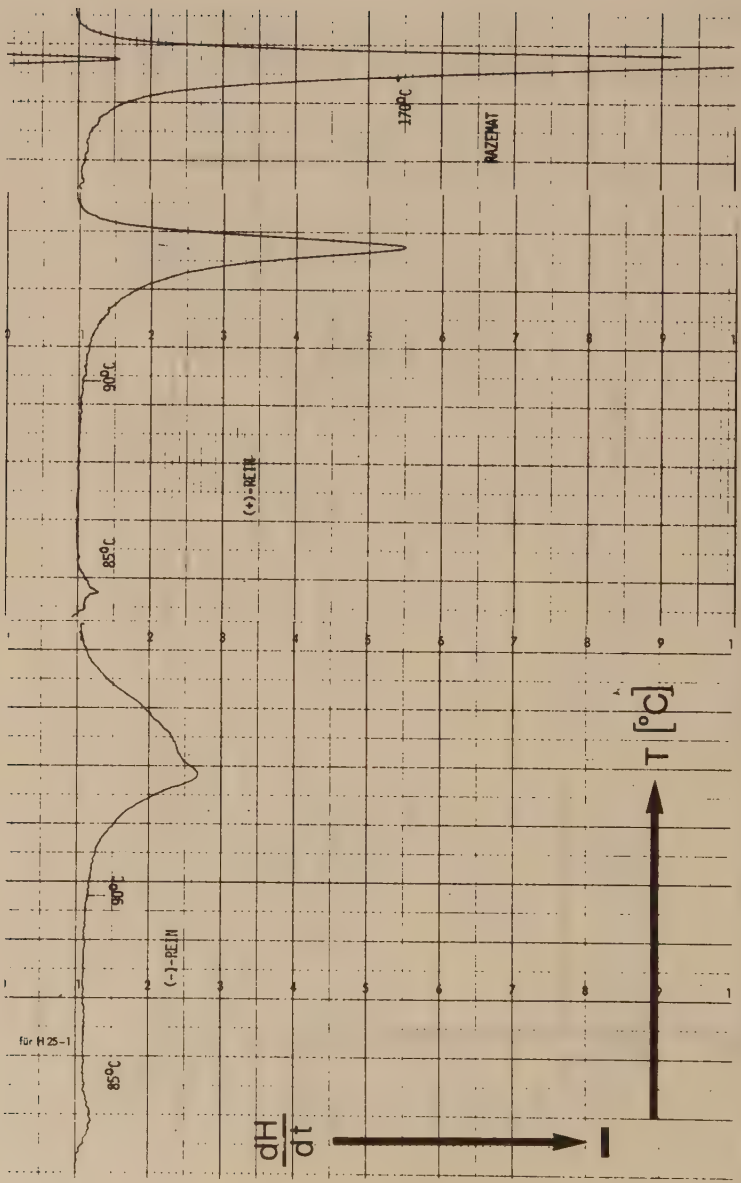


Abb.73: Schmelzkurven der Pindolol Reinsubstanzen
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

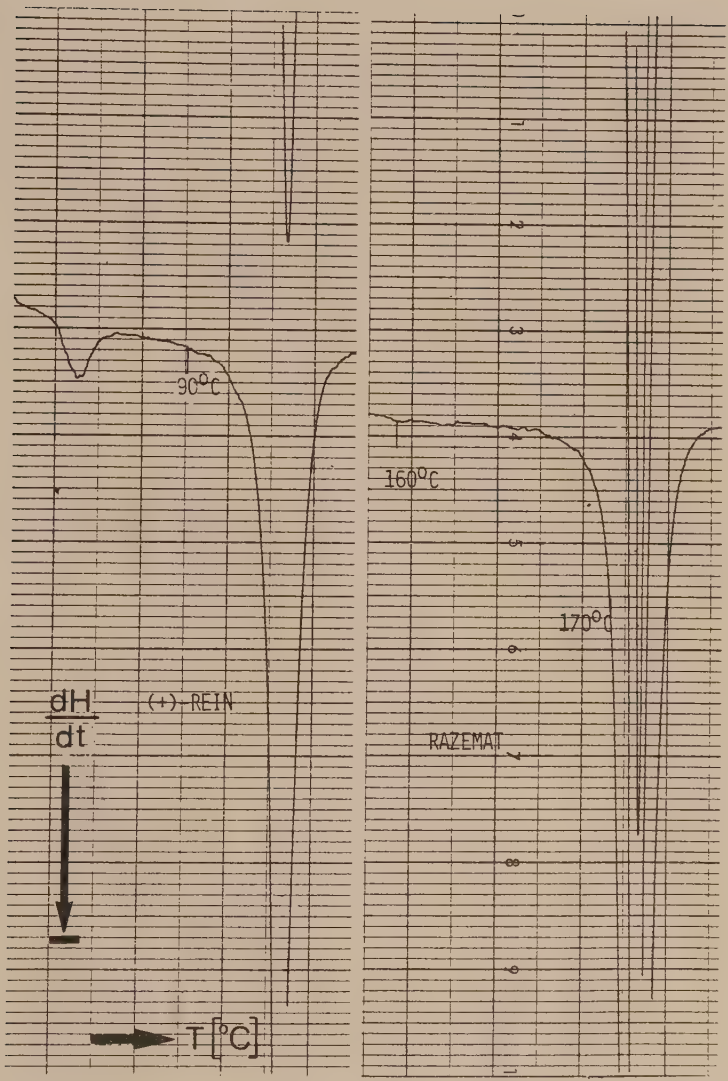
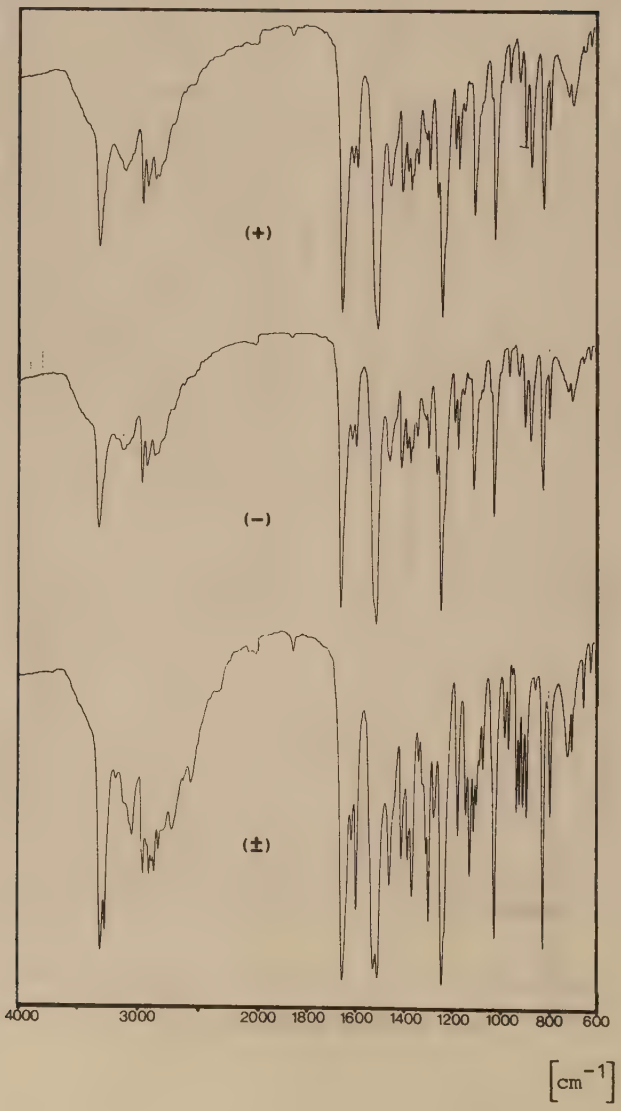


Abb.74: Schmelzkurven der (±)-und (+)-Pindolol Reinsubstanzen
Heizrate: 2 K min^{-1}

8.8. Practolol

Abb.75: Vergleich der IR-Spektren von Practolol



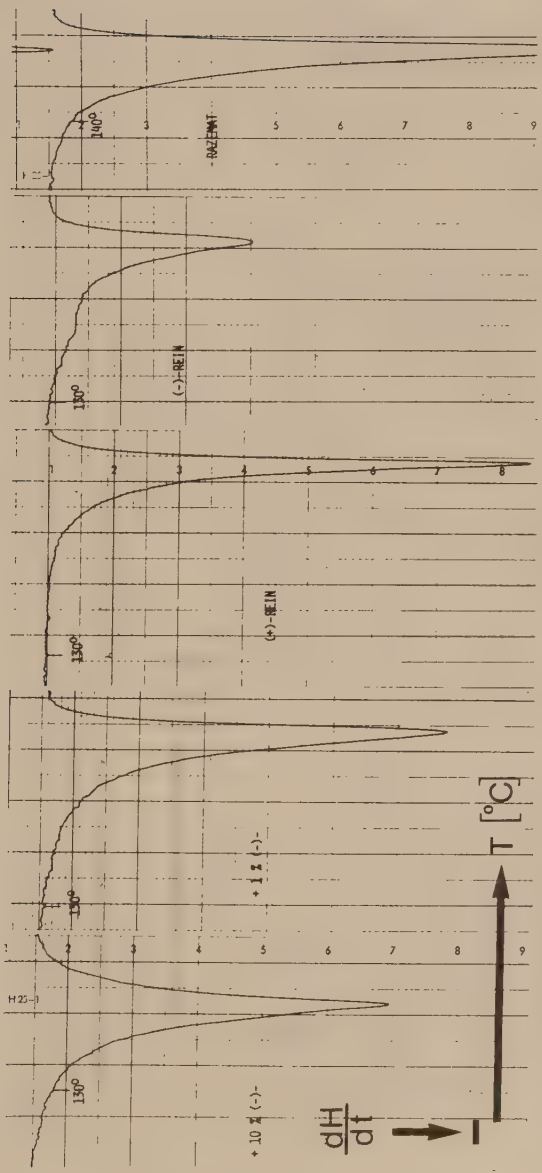


Abb.76: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Practolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

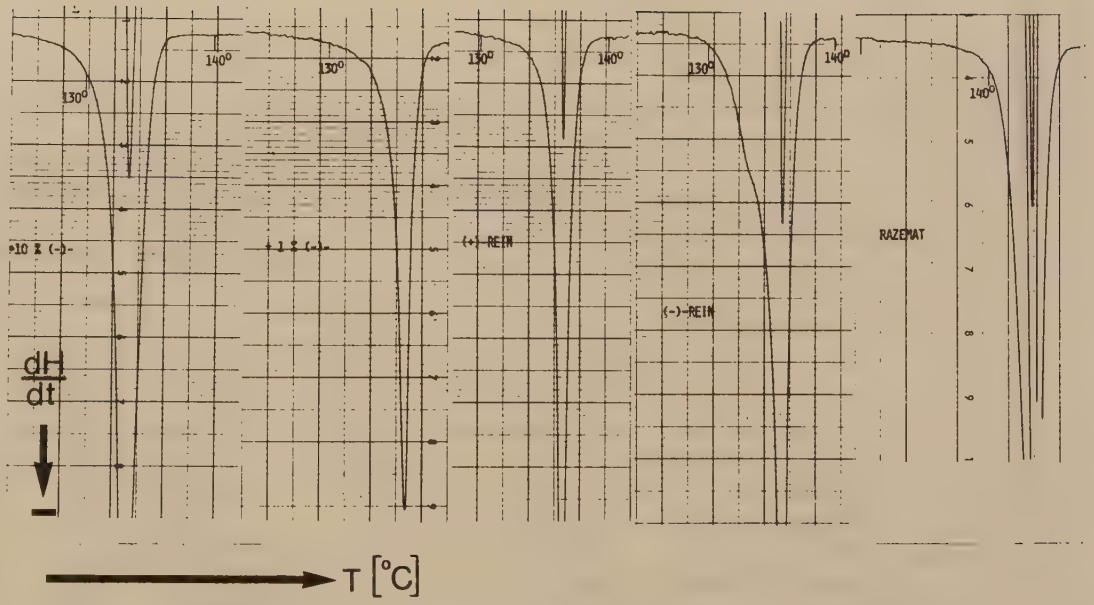
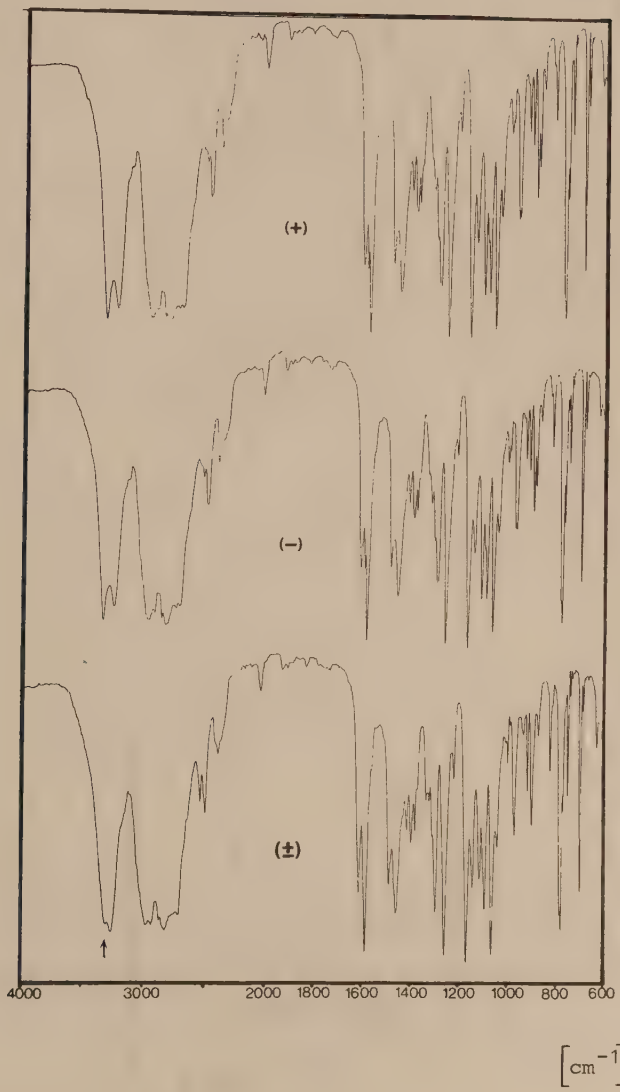


Abb.77: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (+)-Practolol
Heizrate: 2 K min^{-1}

8.9. Toliprolol

Abb.78: Vergleich der IR-Spektren von Toliprolol



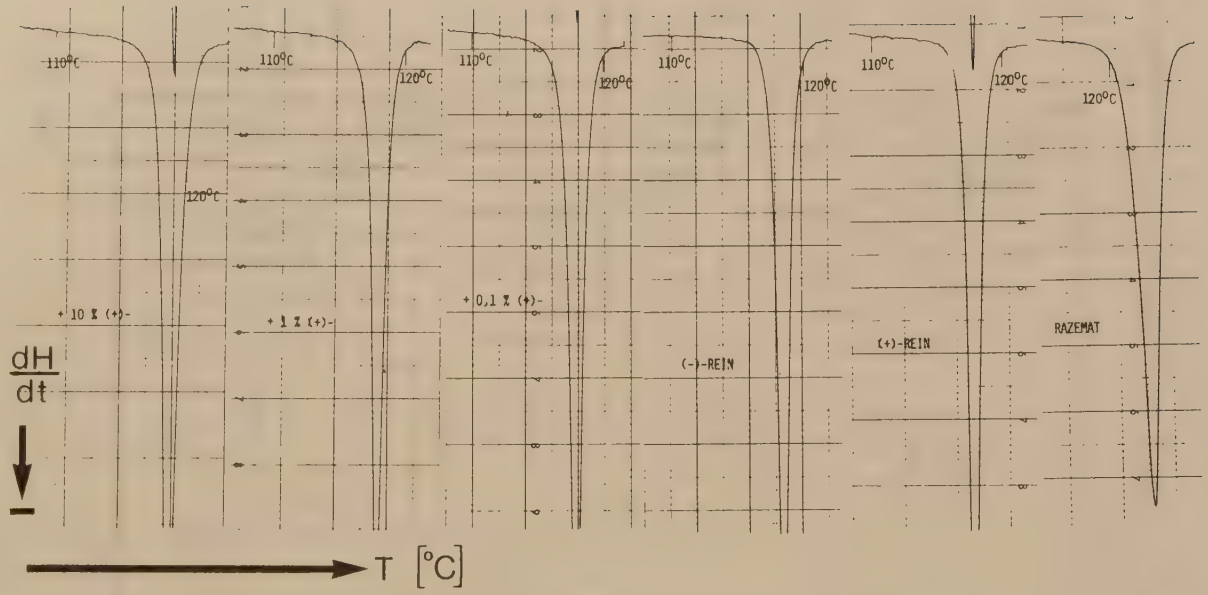


Abb.79: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Toliprolol
Heizrate: 2K min^{-1}

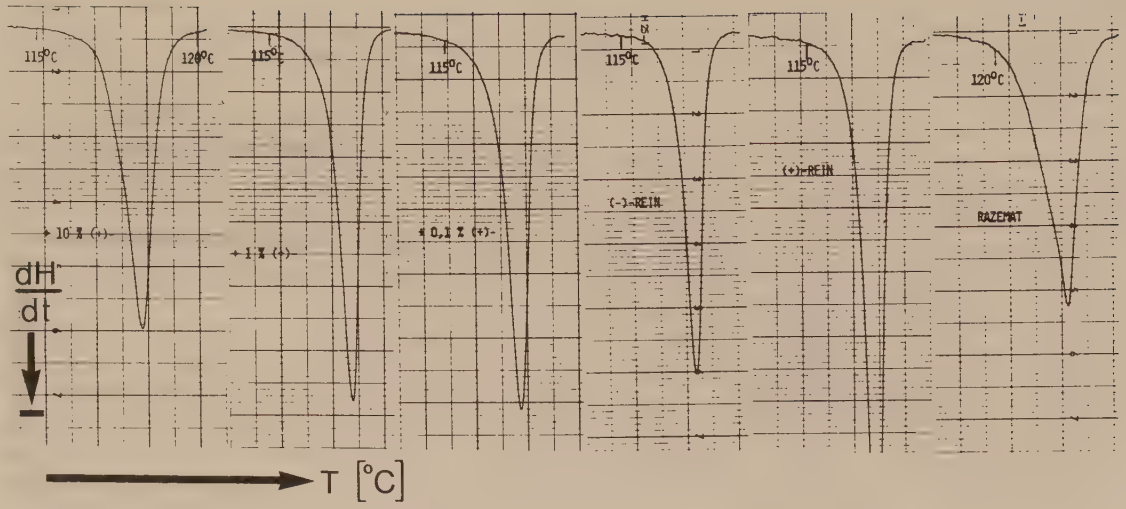


Abb.80: Schmelzkurven des mit Razemat versetzten (-)-Toliprolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

8.10. Metoprolol

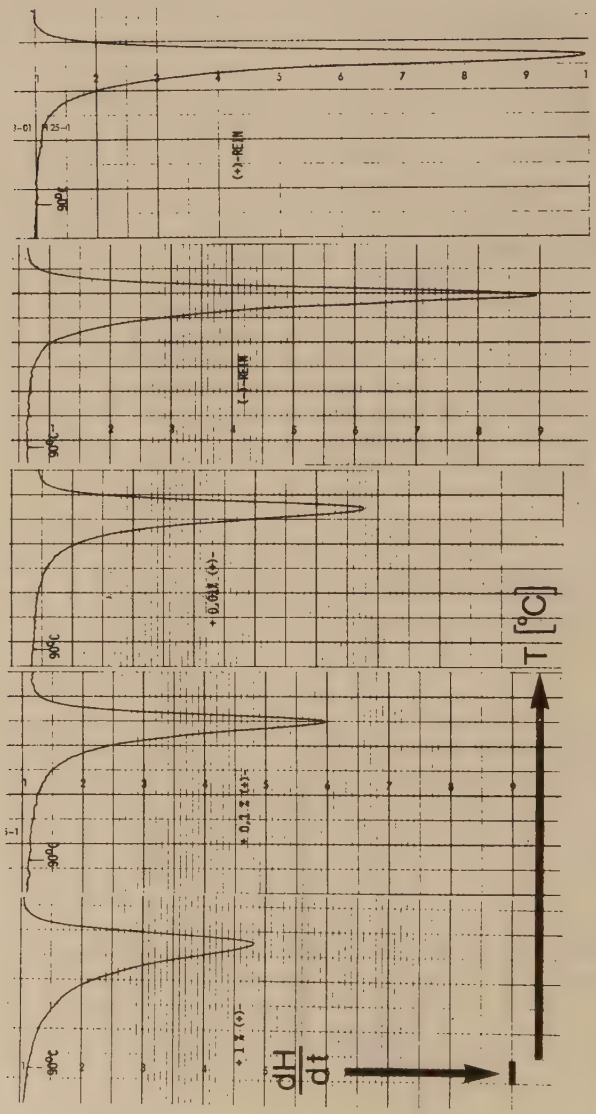


Abb.81: Schmelzkurven des mit (+)- versetzten (-)-Metoprolol
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

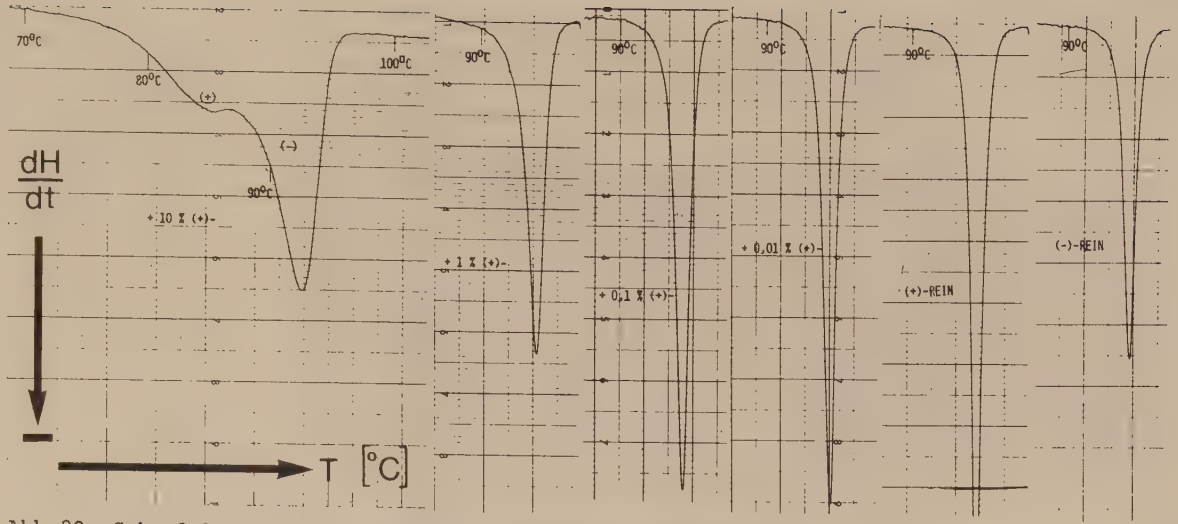


Abb.82: Schmelzkurven des mit (+)- versetzten (-)-Metoprolol
Heizrate: 2K min^{-1}

8.11. Naproxen

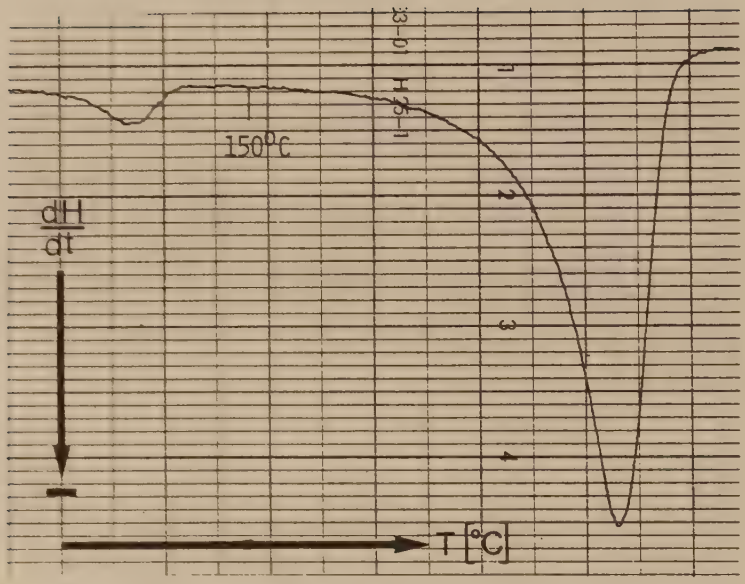


Abb.83: Schmelzkurve von (+)-Naproxen, Heizrate: 0,8 K min^{-1}

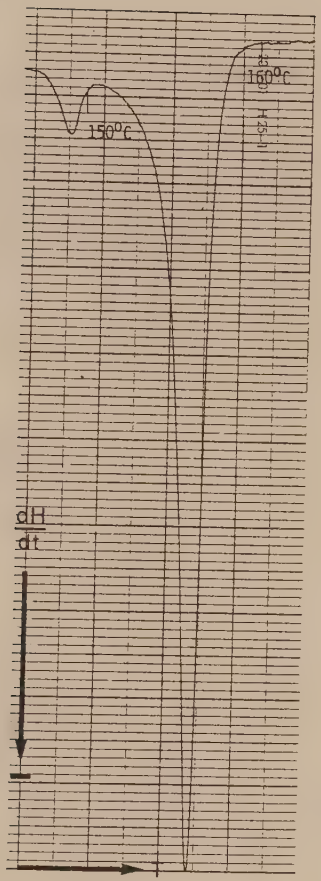
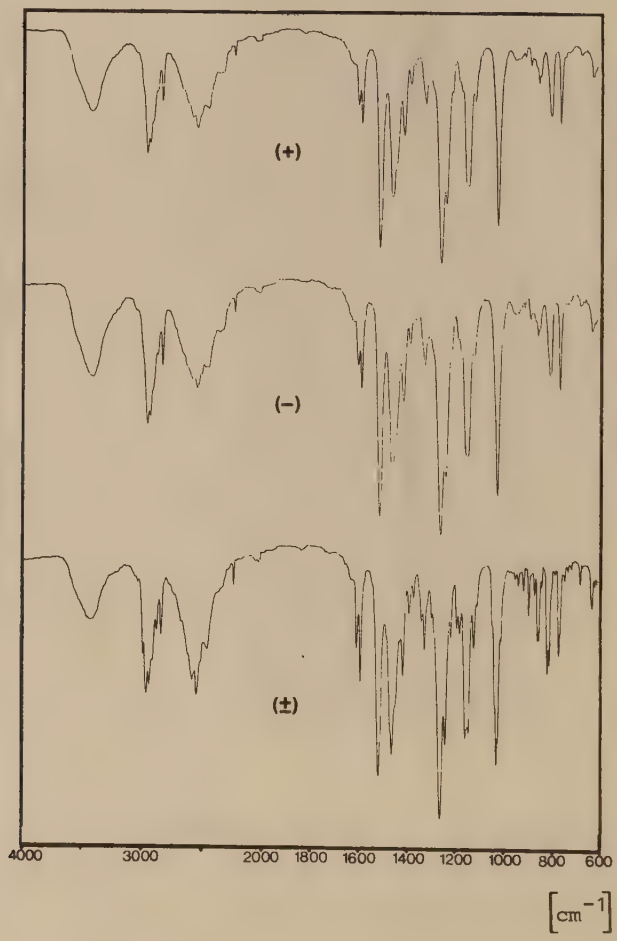


Abb.84: Schmelzkurve von (+)-Naproxen, Heizrate: 2 K min^{-1}

8.12. Verapamil

Abb.85: Vergleich der IR-Spektren von Verapamil



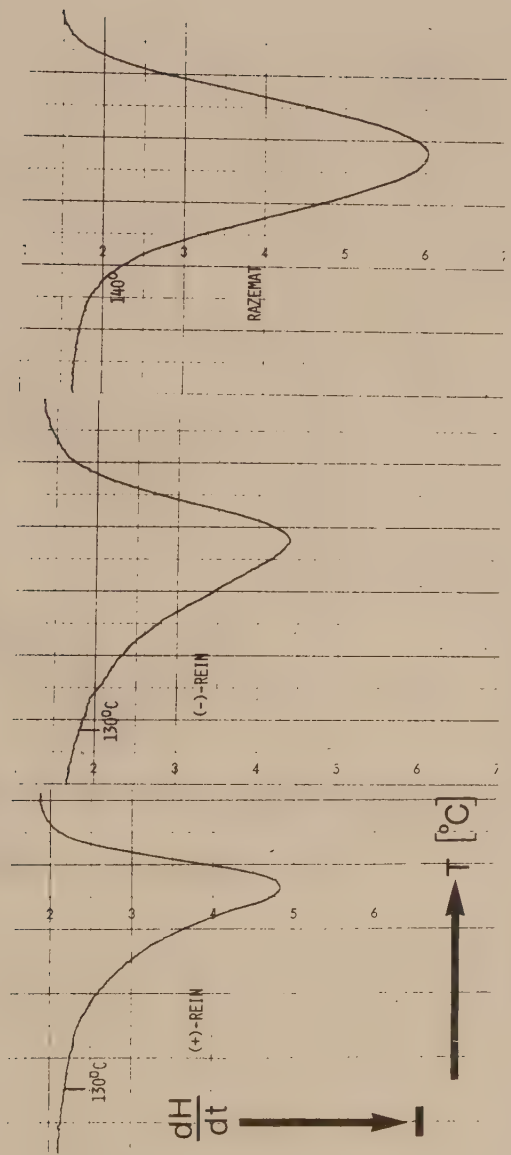
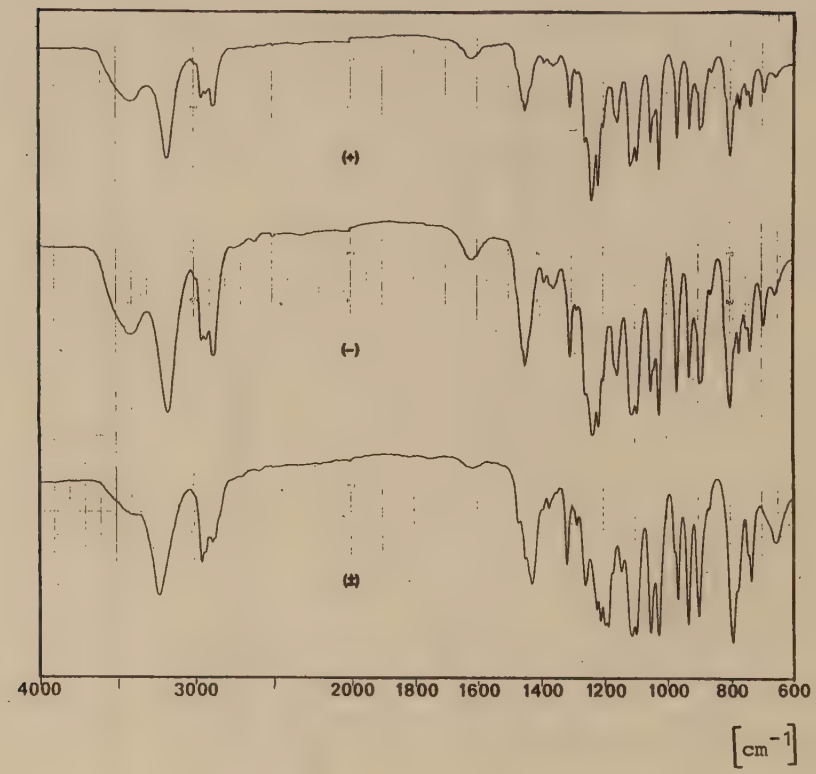


Abb.86: Schmelzkurven der Verapamil Reinsubstanzen
Heizrate: 2 K min^{-1}

8.13. Ifosfamid

Abb.87: Vergleich der IR-Spektren von Ifosfamid



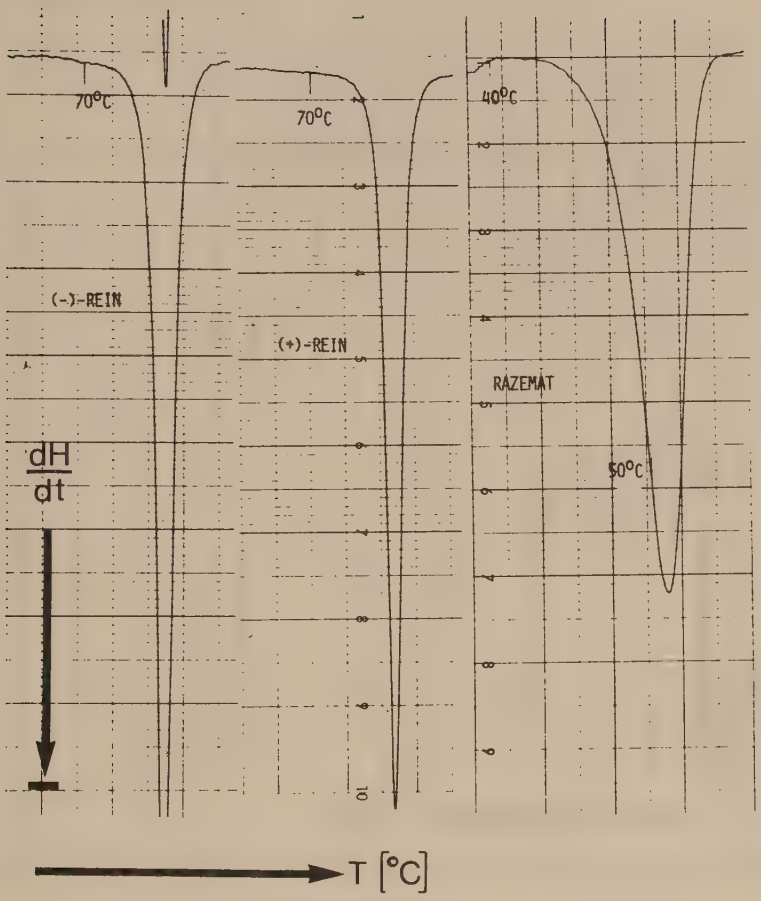


Abb.88: Schmelzkurven der Ifosfamid Reinsubstanzen
Heizrate: 2 K min^{-1}

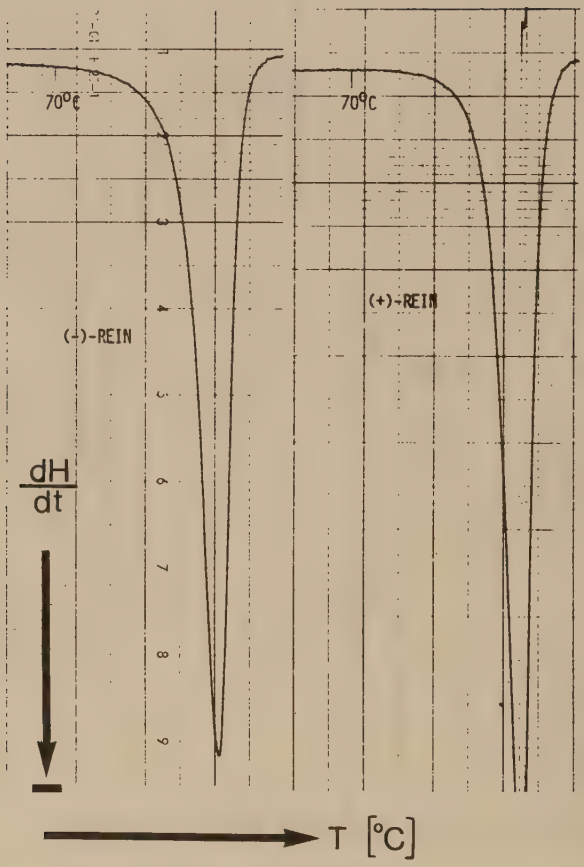
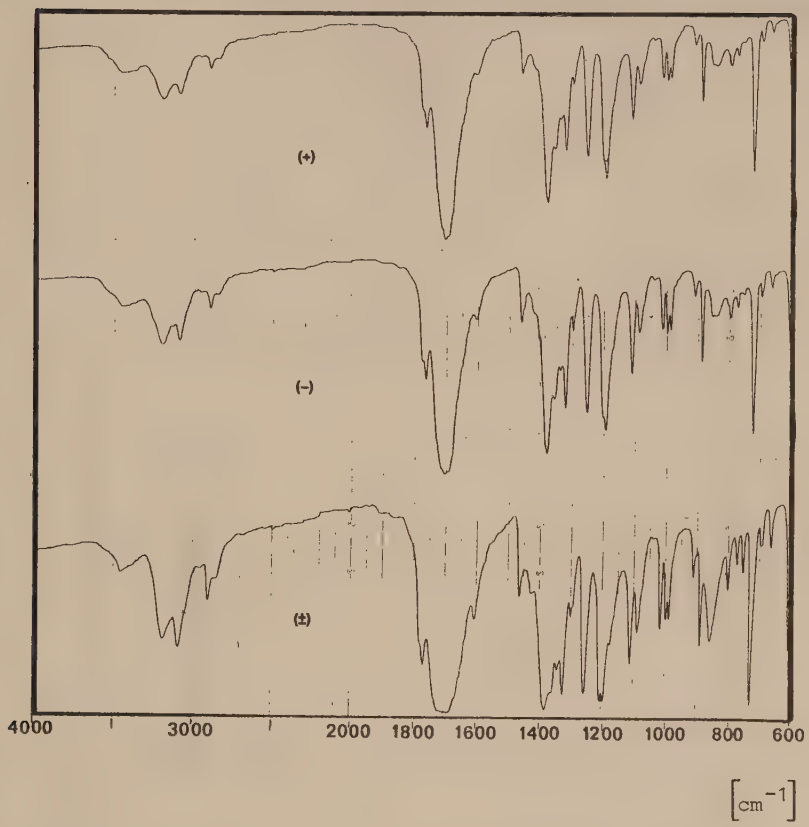


Abb.89: Schmelzkurven der beiden Ifosfamid Enantiomere
Heizrate: 0,8 K min^{-1}

8.14. Thalidomid

Abb.90: Vergleich der IR-Spektren von Thalidomid



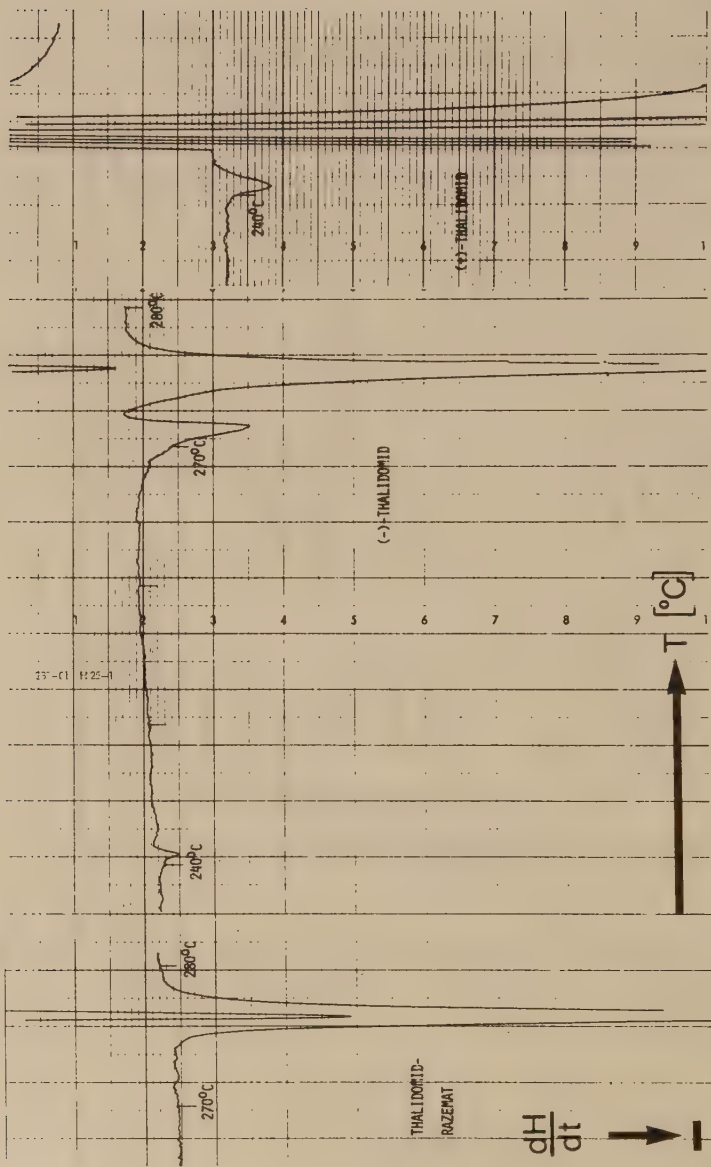
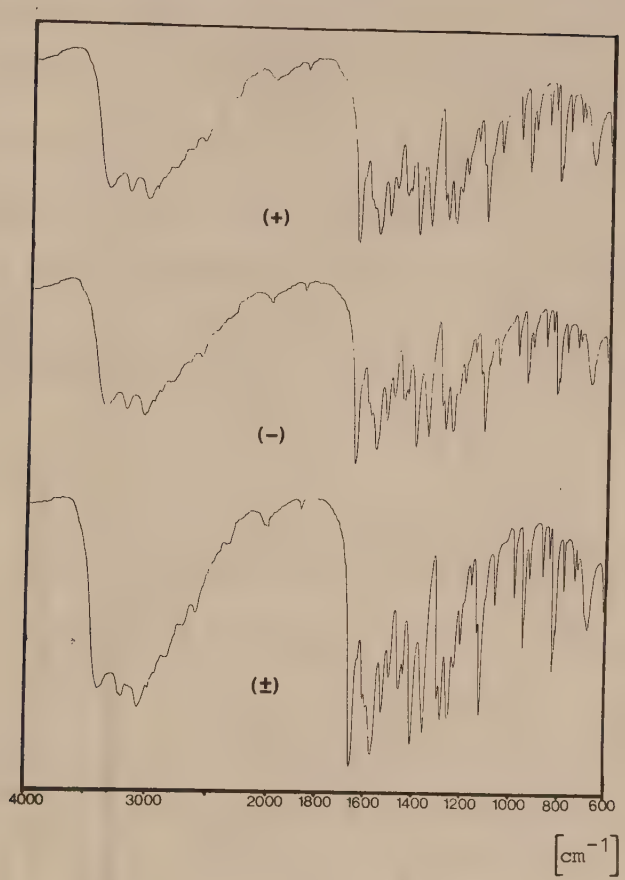


Abb.91: Schmelzkurven der Thalidomid Reinsubstanzen
Heizrate: 2 K min^{-1}

8.15. Dopa

Abb.92: Vergleich der IR-Spektren von Dopa



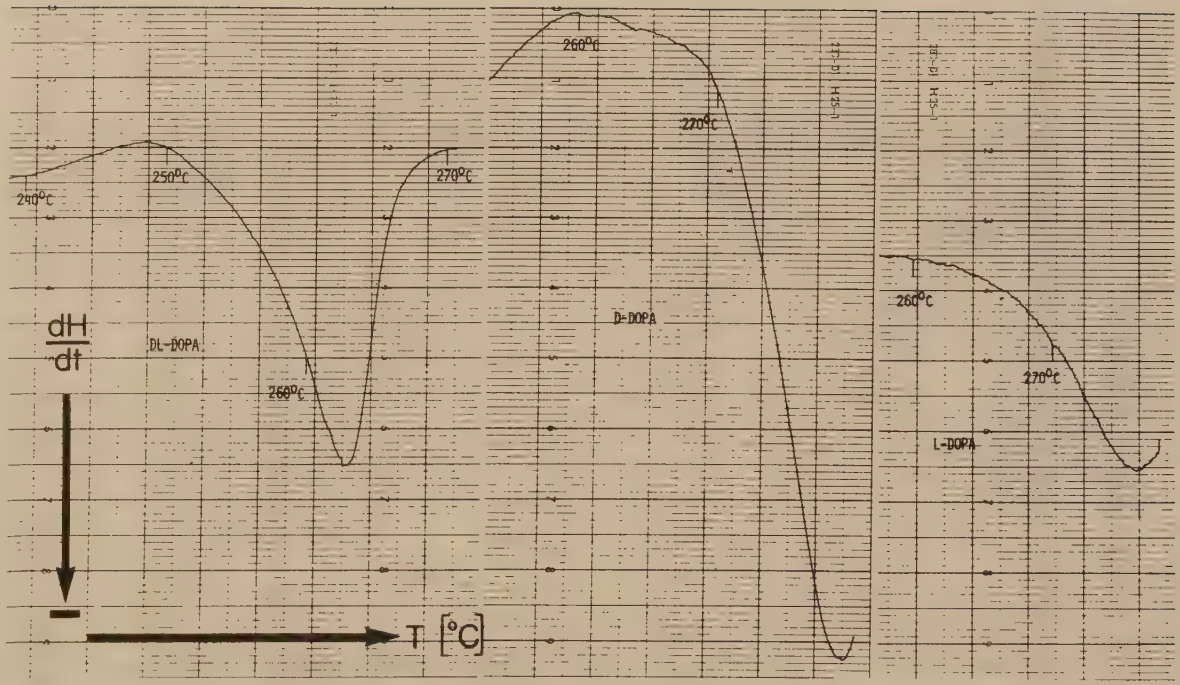


Abb.93: Schmelzkurven der Dopa Reinsubstanzen
Heizrate: 2 K min^{-1}

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. W. Schunack, Dtsch. Apoth.-Ztg. 52, 2879 (1981)

2. G. Blaschke, Pharm. Ztg. 48, 2731 (1983)

3. H. Möhrle, Dtsch. Apoth.-Ztg. 41, 1499 (1978)

4. I. Knabe, Dtsch. Apoth.-Ztg. 14, 685 (1984)

5. G. Blaschke, Angew. Chem. 92, 14 (1980)

6. L.R. Gelber, J.L. Neumeyer, J. Chromatogr. 257, 317 (1983)

7. G. Gübitz, W. Jellenz, W. Santi, J. Chromatogr. 203, 377 (1981)

8. J. Bouè, R. Audebert, C. Quivoron, J. Chromatogr. 204, 185 (1981)

9. V.A. Davankov, A.S. Bochkov, A.A. Kurganov, P. Roumeliotis, K.K. Unger, Chromatographia 13, 677 (1980)

10. V.A. Davankoc, A.S. Bochkov, Y.P. Belov, J. Chromatogr. 218, 547 (1981)

11. A. Dobashi, K. Oka, S. Hara, J. Amer. Chem. Soc. 102, 7122 (1980)

12. W. Lindner, J.N. LePage, G. Davies, D.F. Seitz, B.L. Karger, J. Chromatogr. 185, 323 (1979)

13. Y. Tapuhi, N. Miller, B.L. Karger, J. Chromatrogr. 205, 325 (1981)

14. C. Gilon, R. Leshem, E. Grushka, J. Chromatogr. 203, 365 (1981)

15. P.E. Hare, E. Gil-Av, Science 204, 1226 (1979)

16. E. Gil-Av, A. Tishbee, P.E. Hare, J. Amer. Chem.Soc. 102, 5115 (1980)

17. S.K. Lam, J. Chromatogr. 234, 485 (1982)

18. N. Nimura, T. Suzuki, Y. Kasahara, T. Kmoshita, Anal. Chem. 53, 1380 (1981)

19. T. Konoshita, Y. Kasahara, N. Nimura, J. Chromatogr. 210, 77 (1981)

20. J. Hermansson, B. Wiese, Chromatographia 14, 529 (1981)

21. J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen, Enantiomeres, Racemates and Resolutions, John Wiley a. Sons N.Y. 1981, S. 86

22. W. Wächter, U. Münch, Acta Pharm. Technol. 26, 296 (1980)

23. W. Wächter, U. Münch, H. Lemoine, A.J. Kaumann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313 , 1 (1980)

24. J. Jaques, A. Collet, S.H..Wilen, Enantiomeres, Racemates and Resolutions, John Wiley a. Sons N.Y. 1981, S. 32

25. R.C. Mackenzie, Anal. Proc. 6, 217 (1980)

26. B. Benzler, Chem. Labor Betr. 33, (2), 49 (1982)

27. Mettler Application TA 2000 Nr. 1

28. Mettler TA 2000 Manual

29. E. E. Marti, Thermochem. Acta 5, 173 (1972)

30. P. Burraughs, Anal. Proc. 6, 231 (1980)

31. D. Kobelt, E.F. Paulus, Kristallogr. 139, 1 (1974)

32. M. Dukes, L.H. Smith, J. Med. Chem. 14, (4), 326 (1971)

33. W. Schunack, Dtsch. Apoth. Ztg. 52, 2879 (1981)

34. M. Dukes, L.H. Smith, J. Med. Chem. 14, 326 (1971)

35. W.L. Nelson, T.R. Burke, J. Org. Chem. 43, 3641 (1978)

36. D. Kobelt, E.F. Paulus, Kristallogr. 139, 10 (1974)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Firma Sanol Schwarz GmbH, Monheim und am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn unter Leitung von Prof. Dr. E. Röder in der Zeit von April 1981 bis Juni 1984 angefertigt.

Der Firma Sanol Schwarz GmbH möchte ich für die Bereitstellung der notwendigen Geräte für die Durchführung dieser Arbeit danken.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. G. Cordes -Geschäftsführer des Bereiches Technik- der es gestattete, daß die vorliegende Arbeit in der Firma Sanol durchgeführt werden konnte.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. E. Röder, der es mir durch seine ständige Diskussionsbereitschaft und die jederzeit freundliche Unterstützung ermöglichte, diese Arbeit als Externer fertigstellen zu können.

LEBENSLAUF

05.06.1943	geboren in Komotau/Sudetenland Vater: Richard Wächter Mutter: Margarete Wächter geb. Kutzler
1949 - 1953	Kath. Volksschule, Leverkusen
1953 - 1960	Carl-Duisberg Gymnasium, Leverkusen
1960 - 1962	Chemiefachwerkerlehre Fa.Bayer AG
1963 - 1965	Chemielaborantenlehre Fa.Bayer AG
17.03.1967	Eheschließung mit Brigitta Quabeck
05.10.1967	Geburt der Tochter Michaela
21.10.1967	Chemotechniker-Abschlußprüfung in Köln
1960 - 1968	Angestellter der Fa.Bayer AG, Leverkusen
1968 - 1974	Angestellter der Fa.Sanol Schwarz GmbH, Monheim
20.06.1974	Zulassungsprüfung zum Hochschulstudium
WS 1974/75 - WS 1976/77	Studium der Pharmazie in Bonn-Endenich
19.03.1976	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung in Bonn
28.03.1977	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung in Bonn

4/77 - 9/77	Pharmaziepraktikant in der Rhein-Apotheke, Monheim
10/77 - 3/78	Pharmaziepraktikant in der Fa.Sanol Schwarz, Monheim
28.04.1978	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung in Düsseldorf
23.06.1978	Erteilung der Approbation als Apotheker
01.04.1978	Angestellter der Fa. Sanol Schwarz GmbH, Monheim, Abt. Pharmazeutische Entwicklung
4/1981	Beginn der vorliegenden Dissertation in der Fa. Sanol Schwarz GmbH, Monheim und am Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Röder